

Entwicklung und Anwendung der Mehrfrequenz- Magnetresonanzelastographie

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

im Fach Physik

eingereicht an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Diplom-Geophysiker **Dieter Klatt**

geboren am 26.11.1971 in Gelsenkirchen

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin:

Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Markschies

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I:

Prof. Dr. Lutz-Helmut Schön

Gutachter: 1.Prof. Dr. Jürgen Rabe

2.Prof. Dr. Dr. Johannes Bernarding

3.Dr. Ingolf Sack

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2010

Danksagung

Besonders bedanke ich mich bei Dr. Ingolf Sack für die Möglichkeit, in der AG Elastographie am Inst. f. Radiologie der Charité mit einem spannenden Thema zu promovieren und für die sehr gute Betreuung.

Ich bedanke mich bei meinen Kollegen Dr. Patrick Asbach, Dr. Bernd Beierbach, Dr. Jürgen Braun, Dr. Thomas Elgeti, Dr. Uwe Hamhaber, Annette Kögel, Dr. Hasan Nuzha, Sebastian Papazoglou, Dr. Katrin Rettig, Dr. Jens Rump, Josche Streitberger und Dr. Jens Würfel für die herzliche Arbeitsatmosphäre und für die sehr gute Zusammenarbeit.

Meinem Mitbewohner, Martin Koll, danke ich für die schöne gemeinsame Zeit in Berlin.

Ich danke Heather Mae Ellis für ihren liebevollen Beistand beim Erstellen dieser Schrift. xoxo, mein Krautchen.

Besonderer Dank gilt meiner Mutter für ihre uneingeschränkte Unterstützung in allen Phasen meiner Ausbildung.

Kurzfassung

Magnetresonanzelastographie (MRE) bietet die Möglichkeit, über die Aufnahme mechanischer Scherwellen im Körper auf die mechanischen Eigenschaften lebender Gewebe zu schließen. Dabei werden in der klassischen MRE Wellen mittels Einkopplung externer Vibrationen einer einzelnen Frequenz angeregt. Wegen der starken Absorption der Vibrationsenergie in biologischen Geweben und der damit verbundenen Dispersion der Phasengeschwindigkeit sowie der Dämpfung der Wellen können mit dieser Methode nur frequenzabhängige Größen, jedoch keine Materialkonstanten bestimmt werden. Die in dieser Arbeit entwickelte Methode erlaubt die synchrone Einkopplung und Aufnahme multipler Gewebeschwingungen, wodurch viskoelastische Gewebekenngrößen in einer zeitlich-zyklisierten MRE-Untersuchung erfasst werden können. Diese Technik wird in Phantomstudien, an Gewebeproben sowie am Menschen evaluiert. Mittels verschiedener rheologischer Modelle werden erstmalig die viskoelastischen Eigenschaften der Leber und des Gehirns in ihrem intakten, lebenden Umfeld bestimmt. Dabei zeigt sich die Überlegenheit eines zweiparametrischen Modells, mit dessen Hilfe die gewonnene, spektrale Information des komplexen Moduls des Gewebes in eine einzige diagnostisch-relevante Kenngröße zusammengefasst werden kann.

Schlagwörter: MRT, Elastographie, Viskoelastizität, Rheologie, Leberfibrose, Gehirn

Abstract

Magnetic resonance elastography (MRE) is capable of measuring the mechanical properties of living tissue by using externally introduced vibrations and phase contrast magnetic resonance imaging techniques. Until now, monofrequency shear wave excitation techniques have been used in conventional MRE. However, since biological tissue is highly dispersive due to its strong damping characteristics, the study of tissue rheology requires knowledge of wave propagation at multiple frequencies. The multifrequency-MRE method, which was engineered in this thesis, applies a superposition of multiple harmonics as the shear wave excitation signal. All vibrations are acquired simultaneously, which enables the determination of viscoelastic tissue parameters in one time-resolved MRE experiment. This technique is evaluated in studies on gel phantoms and excised tissue samples, as well as in human in-vivo studies. The viscoelastic properties of human brain and liver are determined in their in-vivo environment using several rheological models. A two-parameter fractional model demonstrates excellent stability and allows for combining the spectral information of the complex modulus acquired by multifrequency-MRE, which then results in a single viscoelastic parameter that is diagnostically relevant.

Keywords: MRT, elastography, viscoelasticity, rheology, liver fibrosis, brain

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	i
Kurzfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	x
Verzeichnis der verwendeten mathematischen Symbole	xi
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Motivation	2
1.3 Problemstellung.....	3
2 Grundlagen	4
2.1 Theorie der viskoelastischen Wellenausbreitung.....	4
2.1.1 Spannungs-Dehnungs-Beziehung in einer Dimension.....	4
2.1.2 Grundelemente in der Rheologie	5
2.1.3 Rheologische Modelle.....	7
2.1.4 Kramers-Kronig Relationen	10
2.1.5 Bewegungsgleichung eines transversalen skalaren Wellenfeldes in zwei Dimensionen	11
2.1.6 Lösung der Bewegungsgleichung und Dispersion viskoelastischer Wellen	12
2.1.7 Angleichung viskoelastischer Kenngrößen	15
2.2 Magnetresonanzelastographie (MRE)	15
2.2.1 Bildaufnahme	15
2.2.2 Bewegungskodierung.....	25
2.3 Anatomisch-physiologische Grundlagen.....	29
3 Methoden	31
3.1 Versuchsaufbau.....	31
3.2 Mechanische Anregung	31
3.3 Aufnahmetechniken.....	33
3.3.1 Grundaufbau einer Aufnahmetechnik	33
3.3.2 Einzelfrequenz-MRE auf der Grundlage fraktionierter Bewegungskodierung.....	34
3.3.3 Mehrfrequenz-MRE auf der Grundlage der SE-EPI Aufnahmetechnik.....	35
3.4 Datenauswertung	37
3.5 Schichtpositionierung.....	40

4	In-vivo Bestimmung viskoelastischer Kenngrößen	42
4.1	Einzelfrequenz-MRE	42
4.1.1	Probandenkollektiv	42
4.1.2	Ergebnisse	42
4.1.3	Diskussion.....	47
4.2	Mehrfrequenz-MRE zur Ermittlung geeigneter rheologischer Modelle	49
4.2.1	Phantomstudien und Untersuchungen an Gewebeproben.....	49
4.2.2	Probandenkollektiv	49
4.2.3	Ergebnisse der Gehirn-MRE	49
4.2.4	Ergebnisse der Leber-MRE	56
4.2.5	Diskussion.....	62
4.3	Mehrfrequenz-MRE zur Diagnose der Leberfibrose.....	67
4.3.1	Probandenkollektiv	67
4.3.2	Ergebnisse	67
4.3.3	Diskussion.....	76
5	Ausblick.....	78
5.1	Mehrfrequenz-MRE des Gehirns	78
5.2	Mehrfrequenz-MRE der Leber zur Bestimmung lokaler Viskoelastizitäten, Fallbeispiel.....	79
6	Zusammenfassung.....	82
	Literaturverzeichnis	85
	Veröffentlichungen	93
	Anhang: Fourier-Transformation.....	96
	Selbständigkeitserklärung	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Analytische Dispersionsfunktionen der in dieser Arbeit untersuchten rheologischen Modelle mit beispielhaften viskoelastischen Kenngrößen	13
Abbildung 2.2: Illustration eines Spinechos am Beispiel zweier Kernspins.	20
Abbildung 2.3: Das aufgenommene Signal $S(t)$ des freien Induktionsabfalls und einer Abfolge von Spin- bzw. Gradientenechos.....	22
Abbildung 2.4: Stadieneinteilung der Leberfibrose nach der METAVIR-Skala.	29
Abbildung 3.1: Versuchsanordnung in MRE-Experimenten.	31
Abbildung 3.2: Die akustomechanische Anregungseinheit mit ihren wichtigsten Komponenten.	32
Abbildung 3.3: Einkopplung der mechanischen Vibrationen in die Untersuchungspersonen in der Leber- und in der Gehirn-MRE.	32
Abbildung 3.4: Sequenzschema der Spinecho-Aufnahmetechnik.	33
Abbildung 3.5: Sequenzschema der fraktionierten steady-state MRE.	35
Abbildung 3.6: Sequenzschema der SE-EPI Aufnahmetechnik.	35
Abbildung 3.7: Aufnahme des k -Raums mittels SE-EPI Aufnahmetechnik innerhalb eines TR.	36
Abbildung 3.8: Beispiele der manuellen Segmentierung der Leber und des Gehirns.....	37
Abbildung 3.9: Flussdiagramm der Datenauswertung in der MRE.	38
Abbildung 3.10: Voruntersuchung eines gesunden Freiwilligen zur Bestimmung der optimalen Schichtposition in der planaren Leber-MRE.	40
Abbildung 3.11: Zulässiger Bereich der Schichtposition in der planaren Gehirn-MRE. Aus [47].	41
Abbildung 4.1: MRE-Experimente mit Einzelfrequenzanregung ($f = 25.5$ Hz) in gesunder und in fibrotischer Leber.	44
Abbildung 4.2: MRE-Experimente mit Einzelfrequenzanregung ($f = 51$ Hz) in gesunder und in fibrotischer Leber.	45
Abbildung 4.3: Phasengeschwindigkeit der Leber in allen Experimenten mit Einzelfrequenz- anregung.	46
Abbildung 4.4: Dämpfungsfaktor der Leber in allen Experimenten mit Einzelfrequenzanregung.	46
Abbildung 4.5: MRE-Mehrfrequenzuntersuchung des Gehirns des Probanden #1.	49
Abbildung 4.6: Experimentelle Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren des Gehirns des Probanden #1 in vier Wiederholungsuntersuchungen mit den angepassten Dispersionsfunktionen.	51
Abbildung 4.7: Mittlere Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren des Gehirns des Probanden #1 mit den Dispersionsfunktionen.	52
Abbildung 4.8: Interindividuell gemittelte Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren in Gehirn mit den Dispersionsfunktionen.	54

Abbildung 4.9: Experimentelle Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren der Leber des Probanden #4 in vier Wiederholungsuntersuchungen mit den angepassten Dispersionsfunktionen.	59
Abbildung 4.10: Mittlere Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren der Leber des Probanden #4 mit den Dispersionsfunktionen.	60
Abbildung 4.11: Interindividuell gemittelte Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren in Leber mit den Dispersionsfunktionen.	60
Abbildung 4.12: Wellenbilder der Mehrfrequenz-MRE Untersuchungen der Leber des gesunden Freiwilligen <i>V</i> 1 und des Patienten <i>P</i> 1.	69
Abbildung 4.13: Bilder der Phasengeschwindigkeit äquivalent zu Abbildung 4.12.	69
Abbildung 4.14: Bilder des Dämpfungsfaktors äquivalent zu Abbildung 4.12.	70
Abbildung 4.15: Dispersionsfunktionen unter Verwendung des Springpot- und des Zener- Modells in der Leber des gesunden Freiwilligen <i>V</i> 1 und in der Leber des Patienten <i>P</i> 1.	70
Abbildung 4.16: Individuelle Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen der Leber aller Probanden im Parameterraum des Springpot-Modells.	72
Abbildung 4.17: Individuelle Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen der Leber aller Probanden im Parameterraum des Zener-Modells.	75
Abbildung 5.1: Ergebnisse der Mehrfrequenz-MRE des Gehirns an gesunden Freiwilligen und Patienten mit MS unter Verwendung des Springpot-Modells.	79
Abbildung 5.2: Graustufenbild einer transversalen Schicht durch die Leber eines Fibrose- Patienten mit einer Leberläsion.	80
Abbildung 5.3: Mehrfrequenz-MRE der Leber in der in Abbildung 5.2 dargestellten Bildebene.	81
Abbildung 5.4: Experimentelle Daten und Dispersionsfunktionen des Springpot-Modells der in Abbildung 5.3 dargestellten Untersuchung in der Läsion bzw. im umgebenden Lebergewebe.	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Darstellung der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle.....	9
Tabelle 2.2: Grenzwerte der Dispersionsfunktionen der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle.....	14
Tabelle 3.1: Skalierungsfaktoren ξ (2–60) und Amplitudenverhältnis \tilde{Y} der harmonischen Vibrationen relativ zur 25 Hz-Vibration in den Untersuchungen mit Mehrfrequenzanregung.....	37
Tabelle 3.2: Kenngrößen der SE-EPI Aufnahmetechnik mit Mehrfrequenzanregung. f_B : Frequenz des BKG; FoV: Bildgröße; TR: Repetitionszeit.....	37
Tabelle 3.3: Untere (λ_1) und obere Grenzwellenlängen (λ_2) des Butterworth-Bandpassfilters zur Rausch- bzw. Offset-Korrektur der Wellenbilder.....	39
Tabelle 4.1: Ergebnisse der Leber-MRE-Studie mit Einzelfrequenzanregung.....	42
Tabelle 4.2: Proband #1, Gehirn-MRE. Die viskoelastischen Kenngrößen in vier Wiederholungsuntersuchungen.....	54
Tabelle 4.3: Die mittleren viskoelastischen Kenngrößen des Gehirns fünf Freiwilliger.....	55
Tabelle 4.4: Proband #4, Leber-MRE. Die viskoelastischen Kenngrößen in vier Wiederholungsuntersuchungen.....	57
Tabelle 4.5: Die mittleren viskoelastischen Kenngrößen der Leber fünf Freiwilliger.....	61
Tabelle 4.6: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die Kenngrößen des Springpot- und des Zener- Modells des gesunden Freiwilligen V 1 in vierzehn Wiederholungsuntersuchungen.....	71
Tabelle 4.7: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die Kenngrößen des Springpot- und des Zener- Modells des Patienten P 1 in vier Wiederholungsuntersuchungen.....	71
Tabelle 4.8: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells der gesunden Freiwilligen.....	73
Tabelle 4.9: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells der Patienten mit Leberfibrose.....	74

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ADC	Analog-Digital-Wandler
BKG	Bewegungskodiergradient
bSSFP	balanced Steady-State Free Precession
EPI	Echo Planar Imaging
FK	Frequenzkodierung
FKG	Frequenzkodiergradient
FoV	Field of View (Bildgröße)
HF	Hochfrequenz
LFE	Local Frequency Estimation
METAVIR-Skala	Skala zur Einstufung der Leberfibrose-Grade
MR	Magnetresonanz
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PK	Phasenkodierung
PKG	Phasenkodiergradient
ROI	Region of Interest (Bereich der räumlichen Datenmittelung)
SD	Standardabweichung
SDB	Spannungs-Dehnungs-Beziehung
SE	Spinecho
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SS	Schichtselektion
US	Ultraschall
USE	Ultraschallelastographie
VFE	Viskoelastischer Festkörper
VFL	Viskoelastische Flüssigkeit

Verzeichnis der verwendeten mathematischen Symbole

i	imaginäre Einheit
$\Re\{Z\}$	Realteil einer komplexen Zahl Z
$\Im\{Z\}$	Imaginärteil einer komplexen Zahl Z
Z^*	Komplex-konjugierte einer Zahl Z
FT	Fourier-Transformierte
DFT	diskrete Fourier-Transformierte
IFT	inverse Fourier-Transformierte
$IDFT$	inverse, diskrete Fourier-Transformierte
$h(t)$	Heaviside-Funktion
$\delta(t)$	Delta-Distribution
Δ	Laplace-Operator in zwei Dimensionen: $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$
x, y, z bzw. x_1, x_2, x_3	kartesische Koordinaten
x', y', z'	Koordinaten des rotierenden Systems mit der Kreisfrequenz Ω_0 (Rotationsachse und z -Achse sind kollinear)
f, ω	Frequenz und Kreisfrequenz $\omega = 2\pi f$
$s(t)$	mechanische Spannungsfunktion im Zeitbereich
$S(t)$	Kap. 2.2: das in der MRE aufgenommene komplexe Signal
s	Kap. 2.2: Spin des Protons
$\sigma(\omega)$	mechanische Spannungsfunktion im Frequenzbereich
$\sigma_F(\omega), \sigma_D(\omega), \sigma_{SP}(\omega)$	mechanische Spannungsfunktion der Feder, des Dämpfers und des Springpots im Frequenzbereich
$e(t)$	Dehnungsfunktion im Zeitbereich
$\varepsilon(\omega)$	Dehnungsfunktion im Frequenzbereich
$\varepsilon_F(\omega), \varepsilon_D(\omega), \varepsilon_{SP}(\omega)$	Dehnungsfunktion im Frequenzbereich der Feder, des Dämpfers und des Springpots
$m(t)$	viskoelastische Relaxationsfunktion im Zeitbereich
$M(\omega)$	viskoelastische Relaxationsfunktion im Frequenzbereich
$G(\omega)$	komplexer (Scher-)Modul
\mathbf{G}	Kap. 2.2: Vektor eines Magnetfeldgradienten
$G_M(\omega)$	modellabhängiger komplexer Modul

$K(\omega)$	komplexer Kompressionsmodul
Γ	Gamma-Funktion
μ, μ_1, μ_2	Elastizitätskenngrößen
μ	Kap. 2.2: magnetisches Moment des Protons
η, η_1, η_2	Viskositätskenngrößen
α	Viskoelastizitätskenngröße des Springpots Kap. 2.2: Flip-Winkel der Magnetisierung \mathbf{M} nach der Anwendung eines HF-Impulses
μ_S	Schwellwert der μ -Kenngröße des Springpot-Modells zur Separation der gesunden Probanden und der Patienten mit Leberfibrose
$\Delta\mu_S$	Abstand der individuellen μ -Kenngröße des Springpot-Modells zur diagnostischen Grenze μ_S
$(\zeta_1/\zeta_2/\zeta_3)$	normierte Koordinaten des Zener-Modells
$\lambda(\zeta_1/\zeta_2/\zeta_3)$	Ellipsoid zur Separation der gesunden Probanden und der Patienten mit Leberfibrose unter Verwendung des Zener-Modells
Δr	Abstand der individuellen, normierten Kenngrößen des Zener-Modells zur diagnostischen Grenze $\lambda(\zeta_1/\zeta_2/\zeta_3)$ Kap. 2.2: Dicke der Bildebene
f_n, ω_n	Frequenz und Kreisfrequenz der harmonischen Voxelvibration #n
Θ_n	Anfangsphase der harmonischen Voxelvibration #n
Y_n'	Amplitude der harmonischen Voxelvibration #n
Y_n	Amplitude der auf die \mathbf{G}_B -Richtung projizierten harmonischen Voxelvibration #n
$\mathbf{u}(t)$	Superposition aller harmonischen Vibrationen eines Voxel
\mathbf{e}_U	Einheitsvektor in \mathbf{u} -Richtung
\mathbf{r}_0	Ruhelage des Voxels
$u(x,y,t)$	Auslenkung in z-Richtung im Zeitbereich
$U(x,y,\omega)$	Auslenkung in z-Richtung im Frequenzbereich
U_0	mechanische Scherwellenamplitude
\mathbf{n}	Normale einer mechanischen Scherwelle
\mathbf{r}	Ortsvektor
ρ	Massendichte
$c(\omega)$	Phasengeschwindigkeit einer Scherwelle
$\chi(\omega)$	Dämpfungsfaktor einer Scherwelle
γ	Kap. 2.2: gyromagnetisches Verhältnis des Protons
$\nu(\omega)$	Steifigkeit

χ	Fit-Güte, bzw. Maß der Abweichung zwischen analytischen Dispersionskurven und experimentellen Daten
$A(f)$	Funktion zur Berechnung der Filtergrenzen des räumlichen Bandpassfilters
E	Energie
\hbar	Plancksches Wirkungsquantum
\mathbf{B}	magnetische Flussdichte
\mathbf{B}_0	magnetische Flussdichte des stationären Hauptfeldes des Tomographen; \mathbf{B}_0 ist definitionsgemäß parallel zur z-Achse
\mathbf{B}_1	magnetische Flussdichte des HF-Impulses bzw. magnetischen Wechselfeldes
\mathbf{M}	Kap. 2.2: makroskopische Magnetisierung
\mathbf{M}_L	Kap. 2.2: Longitudinalmagnetisierung (entspricht dem Anteil von \mathbf{M} in \mathbf{B}_0 -Richtung)
M_0	Kap. 2.2: Betrag von \mathbf{M} im thermischen Gleichgewicht
\mathbf{M}_T	Kap. 2.2: Transversalmagnetisierung (entspricht dem Anteil von \mathbf{M} senkrecht zur \mathbf{B}_0 -Richtung)
ϕ_0	Anfangsphase der Transversalmagnetisierung \mathbf{M}_T
$\Delta\phi$	Ortsabhängiger Phasenterm von \mathbf{M}_T aufgrund der Anwendung des PKG
\mathcal{G}	Anteile von ϕ_0 , die nicht der BKG beisteuert.
$\phi_0(t)$	ϕ_0 als Funktion der Startzeit des BKG
$\phi_0^+(t)$	$\phi_0(t)$ unter Einsatz eines positiven BKG
$\phi_0^-(t)$	$\phi_0(t)$ unter Einsatz eines negativen BKG
$\phi(t)$	Phasendifferenz $\phi(t) = \phi_0^+(t) - \phi_0^-(t)$
$\phi(\mathbf{r}, t)$	Phasendifferenzbild ($\phi(t)$ orts aufgelöst)
$\phi_n(t)$	harmonischer Anteil von $\phi(t)$ mit der Kreisfrequenz ω_n
ϕ_n^0	Amplitude von $\phi_n(t)$
ξ_n	Skalierungsfaktor ϕ_n^0 / Y_n
$\Delta\Theta_n$	Phasenversatz zwischen $\phi_n(t)$ und der harmonischen Voxelvibration #n
$R(\mathbf{r}, t)$	Dämpfungsfunktion des komplexen Signals $S(t)$
$R_{FI}(\mathbf{r}, t)$	Dämpfungsfunktion des komplexen Signals $S(t)$ des freien Induktionsabfalls
$R_{SE}(\mathbf{r}, t)$	Dämpfungsfunktion des komplexen Signals $S(t)$ eines Spinechos
$R_{GE}(\mathbf{r}, t)$	Dämpfungsfunktion des komplexen Signals $S(t)$ eines Gradientenechos
Ω	Larmor-Frequenz, $\Omega = \gamma B$

Ω_0	Larmor-Frequenz, $\Omega_0 = \gamma B_0$
Ω_1	Vektor der Kreisfrequenz des HF-Impulses \mathbf{B}_1
Ω_2	Präzessionsfrequenz der Magnetisierung während der Einstrahlung des HF-Impulses, $\Omega_2 = \gamma B_1$
H	Bandbreite des HF-Impulses
x_P, x_F	kartesische Koordinaten in der Bildebene
τ_α	Anwendungsdauer des HF-Impulses
T1	longitudinale Relaxationszeit der Magnetisierung \mathbf{M}
T2	transversale Relaxationszeit der Magnetisierung \mathbf{M}
T2*	transversale Relaxationszeit der Magnetisierung \mathbf{M} beim freien Induktionsabfall
TG	Hilfsvariabel zur Darstellung des Signalabfalls eines Gradientenechos
TR	Repetitionszeit
T _E	Echozeit
\mathbf{G}_S	Vektor des Schichtselektionsgradienten
\mathbf{G}_P	Vektor des Phasenkodiergradienten
τ_P	Anwendungsdauer des Phasenkodiergradienten
\mathbf{G}_F	Vektor des Frequenzkodiergradienten
$\mathbf{G}_B(t)$	Vektor des Bewegungskodiergradienten
G_0	Amplitude des Bewegungskodiergradienten
θ_B	Anfangsphase des Bewegungskodiergradienten
f_B, ω_B	Frequenz und Kreisfrequenz des Bewegungskodiergradienten
\mathbf{e}_B	Einheitsvektor in \mathbf{G}_B -Richtung
τ_B	Anwendungsdauer des Bewegungskodiergradienten

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Bildgebende Verfahren sind wichtige Werkzeuge in der medizinischen Diagnostik, da sie eine nicht-invasive Erkennung krankheitsbedingter Veränderungen der Gewebe ermöglichen. Voraussetzung hierfür ist, dass sich Pathologien von den umgebenden gesunden Geweben in den Kenngrößen des verwendeten Bildkontrastes unterscheiden. Während in der Computertomographie der Abschwächungskoeffizient die Grundlage des Bildkontrastes bildet, werden in der Magnetresonanztomographie (MRT) beispielsweise Unterschiede in den Relaxationszeiten der Magnetisierung, in der Protonendichte, im Fluss und in der Diffusion dargestellt. Dagegen spielten bisher die mechanischen Eigenschaften als Grundlage der medizinischen Bildgebung keine Rolle. Viele Krankheiten führen aber zu einer deutlichen Veränderung der mechanischen Gewebeeigenschaften, weshalb seit Jahrhunderten die manuelle Abtastung eine wichtige diagnostische Methode darstellt. Die Palpation ist jedoch nur auf oberflächennahe Körpergewebe anwendbar und liefert keine zahlenmäßige Erfassung mechanischer Kenngrößen, sondern lediglich eine subjektive Einschätzung der Gewebefestigkeit durch den Mediziner.

Eine Quantifizierung viskoelastischer Kenngrößen biologischer Gewebe war in der Vergangenheit nur invasiv möglich. So wurden viskoelastische Kenngrößen in Relaxations- und Retardationsversuchen sowie in dynamischen Verfahren ermittelt [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Die dabei gewonnenen Werte dienten als Eingangsgrößen zur Simulation der Gewebemechanik unter Belastung, was beispielsweise zur Erforschung des Schädel-Hirn-Traumas durchgeführt wurde [9]. Jedoch unterscheiden sich die mechanischen Eigenschaften exzidierten Gewebes von denen, die das lebende Körpergewebe im natürlichen Umfeld aufweist [10, 11, 12, 13].

Zur Nutzung viskoelastischer Kenngrößen als Kontrastparameter in der nicht-invasiven medizinischen Diagnostik sind in den Neunzigerjahren die Magnetresonanzelastographie (MRE) [14, 15] und die Ultraschallelastographie (USE) [16, 17] entwickelt worden. In beiden Verfahren werden mechanische Vibrationen von außen auf inneres Körpergewebe übertragen. Dabei ist der Einsatz der USE auf Gewebe beschränkt, die nicht von Knochen abgeschirmt werden, weil die Scheroszillationen des Gewebes mittels Kompressionswellen aufgenommen werden, die sich möglichst ohne Abschattung zwischen Sender-Empfänger Messgerät und untersuchter Körperregion ausbreiten müssen. Demgegenüber werden in der MRE die Gewebeschwingungen über die Präzessionen von Protonenspins kodiert, welche als elektromagnetische Wellen von Empfängerspulen im Magnetresonanztomographen aufgezeichnet werden und somit die Bestimmung von viskoelastischen Kenngrößen abgeschirmter Organe wie dem Gehirn ermöglichen.

Die in der MRE aufgenommenen Wellenbilder werden mittels Rekonstruktionsverfahren in elastodynamische Größen wie Wellengeschwindigkeit, Wellendämpfung, Steifigkeit, Streukontrast

oder komplexer Modul umgerechnet [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Diese weisen als eine Folge der Absorption mechanischer Wellenenergie eine Frequenzabhängigkeit auf [24, 25]. Das dispersive Verhalten jener physikalischen Größen kann man direkt aus den Spannungs-Dehnungs-Beziehungen (SDB) eines Materials berechnen [26]. Die einfachsten SDB ergeben sich für rein elastisches Verhalten (Federmodell) und für rein viskoses Verhalten (Dämpfermodell). In der linearen Viskoelastizitätstheorie werden rheologische Modelle mittels seriell-paralleler Anordnung von Feder- und Dämpferelementen aufgestellt [27]. Die SDB und somit auch die Dispersionsfunktionen elastodynamischer Wellengrößen jedes linear konstruierten, rheologischen Modells können aus den SDB der Grundelemente berechnet werden. Neben den Basiselementen Feder und Dämpfer stellt der Springpot ein weiteres Grundelement dar, das unter Verwendung von Differentialtechniken mit nicht-ganzzahligen Ableitungen eine Interpolation zwischen rein elastischem und rein viskosem Materialverhalten beschreibt [28].

1.2 Motivation

Organe können von diffusen Krankheiten, welche die viskoelastischen Eigenschaften global (d.h. das gesamte Organ betreffend) ändern, in ihrer Funktion gestört werden. Während in der Leber eine Fibrose zu einer Erhöhung der Steifigkeit führt [29, 30], gibt es die Hypothese, dass eine Degeneration von Neuronen im Gehirn zu einer Abnahme der Festigkeit des Gehirns beiträgt. Aus diesem Grund könnte sich die MRE zur nicht-invasiven Graduierung der Leberfibrose eignen oder zur Früherkennung neurodegenerativer Prozesse aufgrund von Alzheimer oder Multipler Sklerose (MS) eingesetzt werden.

Eine frühzeitige Krankheitserkennung erhöht die Heilungschancen der Leberfibrose erheblich [31]. Darüber hinaus muss während ihrer Behandlung der Genesungsverlauf regelmäßig überprüft werden [29]. In der Gegenwart stellt eine mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben, die dem Patienten mittels einer invasiven Leberpunktion entnommen werden, die Standardmethode zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung dar [32, 33]. Jedoch ist diese Vorgehensweise für den Patienten mit Risiken und Unannehmlichkeiten verbunden [32], und ihre Reproduzierbarkeit ist aufgrund von Probenfehlern und Variationen in der Einstufung derselben Probe durch unterschiedliche Pathologen eingeschränkt [34, 35]. Daher besteht Bedarf nach einem schonenden, nicht-invasiven Verfahren zur Bestimmung des Fibrosegrades. Erste Studien unter Verwendung mechanischer Anregungssignale einer einzelnen Frequenz deuten das Potential der MRE an, Leberfibrose nicht-invasiv zu diagnostizieren [36, 37, 38, 39]. Ebenso wie mittels MRE gelang es auch schon den höchsten Grad an Leberfibrose, die Leberzirrhose, unter Verwendung der USE als Krankheitsbefund eindeutig zu ermitteln [40, 41, 42, 43].

Das Gehirn stellt hinsichtlich der Erforschung seiner mechanischen Eigenschaften aufgrund der Abschirmung durch den Schädelknochen eine große Herausforderung dar. MRE ist derzeit das einzige nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung mechanischer Kenngrößen des menschlichen Gehirns. Wie in der Leber-MRE wurden auch in der Gehirn-MRE alle bisherigen Studien mit einer spezifischen Anregungsfrequenz durchgeführt [44, 45, 46, 47, 48] und waren demzufolge in ihrer rheologischen Aussagekraft eingeschränkt.

1.3 Problemstellung

In bisherigen MRE-Studien an biologischen Geweben wurden harmonische Oszillationen einer spezifischen Frequenz zur Anregung verwendet [20, 36, 37, 38, 39, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Aufgrund der Dispersion elastodynamischer Wellengrößen können die Ergebnisse von MRE-Einzelfrequenzuntersuchungen unter Verwendung unterschiedlicher, mechanischer Anregungsfrequenzen nicht quantitativ verglichen werden. Einen Ausweg stellt die Annahme eines den Geweben zugrunde liegenden, rheologischen Modells mit nur zwei Freiheitsgraden dar, dessen Materialkonstanten aus Einzelfrequenzwellendaten berechnet werden können [36, 37, 44, 47, 52, 56]. Zur genauen Charakterisierung der mechanischen Gewebeeigenschaften müssen aber Informationen bei multiplen mechanischen Anregungsfrequenzen akquiriert werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer MRE-Technik sowie von Algorithmen zur Datenauswertung für die nicht-invasive Bestimmung des viskoelastischen Materialverhaltens biologischer Gewebe. Die in dieser Arbeit entwickelte Mehrfrequenz-MRE wird zur mechanischen Charakterisierung der Leber und des Gehirns eingesetzt. Die durchgeführten Experimente sind wie folgt geordnet:

Die Ergebnisse der Einzelfrequenzuntersuchungen der Leber sind Motivation zur Entwicklung der Mehrfrequenztechnik, dessen mechanisches Anregungssignal aus einer Überlagerung vier harmonischer Vibrationen resultiert. Die Technik ermöglicht die simultane Aufzeichnung der komplexen Wellenbilder aller Anregungsfrequenzen. Mit diesem Verfahren wird an den Lebern und Gehirnen gesunder Probanden eine Bewertung sechs rheologischer Modelle vorgenommen. Die Modelle, welche das rheologische Verhalten der Leber und des Gehirns am besten beschreiben, werden hinsichtlich ihres Potentials zur Diagnose der Leberfibrose evaluiert. Unter Verwendung des Springpot-Modells werden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig Erkenntnisse über eine Korrelation zwischen MS und den viskoelastischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns gewonnen.

2 Grundlagen

2.1 Theorie der viskoelastischen Wellenausbreitung

2.1.1 Spannungs-Dehnungs-Beziehung in einer Dimension

In der linearen Viskoelastizitätstheorie wird für ein Material der Zusammenhang zwischen einer skalaren Spannungsgröße s und einer skalaren Dehnungsgröße e im Zeitbereich in Form des Boltzmannschen Superpositionsprinzips mit der Relaxationsfunktion m angegeben [57].

$$s(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} m(t-u) \frac{d}{du} e(u) du \quad (2-1)$$

m unterliegt zwei Bedingungen.

1. Bedingung:

m ist reellwertig, da sowohl Spannung als auch Dehnung reelle physikalische Größen darstellen.

2. Bedingung:

Kausalitätsprinzip: $m(\xi) = 0$, $\xi < 0$. Diese Bedingung stellt sicher, dass die Spannung aus einer Überlagerung linearer Funktionen aller vergangenen Deformationsänderungen resultiert.

m kann über die Relaxation der Spannung in Experimenten (Step-Strain-Relaxationsversuch) bestimmt werden, in denen die Dehnung durch eine Stufenfunktion $e(t) = e_0 h(t)$ mit der Konstanten e_0 und der Heaviside-Sprungfunktion $h(t)$ beschrieben wird. In einem solchen Fall gilt unter Verwendung der Diracschen Delta-Distribution δ :

$$s(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} m(t-u) \frac{d}{du} e(u) du = \int_{-\infty}^{+\infty} m(t-u) \frac{d}{du} (h(u)e_0) du = e_0 \int_{-\infty}^{+\infty} m(t-u) \delta(u) du = e_0 m(t) \quad (2-2)$$

Der Quotient aus Spannung und Dehnung im Frequenzbereich wird als komplexer Modul $G(\omega)$ bezeichnet. Hier symbolisiert ω die Kreisfrequenz. Unter Anwendung von (A-1), (A-4) und (A-5) erhält man aus (2-1) mit $M(\omega) = FT\{m(t)\}$, $\sigma(\omega) = FT\{s(t)\}$ und $\varepsilon(\omega) = FT\{e(t)\}$:

$$G(\omega) = \frac{\sigma(\omega)}{\varepsilon(\omega)} = i\omega M(\omega) \quad (2-3)$$

i symbolisiert die imaginäre Einheit.

Der komplexe Modul, der das viskoelastische Verhalten eines Materials exakt beschreibt, ist in dieser Arbeit von zentraler Bedeutung. $G(\omega)$ wird experimentell ermittelt und die viskoelastischen

Kenngößen werden mittels Anpassung analytischer, modellabhängiger komplexer Module an die experimentellen Daten bestimmt (siehe Abschnitt 3.4).

2.1.2 Grundelemente in der Rheologie

Das viskoelastische Materialverhalten kann mittels seriell-paralleler Anordnung von Feder- und Dämpferelementen rheologisch modelliert werden. Die Feder symbolisiert ein rein elastisches Materialverhalten mit der Elastizitätskenngroße μ , während der Dämpfer ein rein viskoses Materialverhalten mit der Viskositätskenngroße η beschreibt. μ und η besitzen die Einheit [Pa] bzw. [Pa s]. Die entsprechenden SDB der Feder und des Dämpfers lauten im Zeitbereich:

$$s_F(t) = \mu e_F(t) \quad (2-4.1)$$

Feder

$$s_D(t) = \eta \frac{d}{dt} e_D(t) \quad (2-4.2)$$

Dämpfer

Die SDB der Feder und des Dämpfers können auch in Gestalt des Boltzmannschen Superpositionsprinzip (2-1) angegeben werden. Dann gilt für die Relaxationsfunktion $m(t) = \mu h(t)$ (Feder) bzw. $m(t) = \eta \delta(t)$ (Dämpfer).

Neben den beiden Elementen Feder und Dämpfer wird in neuerer Zeit ein weiteres Grundelement, der Springpot, zur Aufstellung rheologischer Modelle verwendet. Der Springpot beschreibt mit dem Gewichtungsfaktor $\alpha \in]0,1[$ eine Interpolation zwischen rein elastischem ($\alpha \rightarrow 0$) und rein viskosem Materialverhalten ($\alpha \rightarrow 1$). Die SDB des Springpots, der in der Literatur auch als „single fractional element“ bezeichnet wird, enthält die Gamma-Funktion $\Gamma(x) = \int_0^\infty t^{x-1} \exp(-t) dt$, $x > 0$, [58, 59]:

$$s_{SP}(t) = \frac{\mu^{1-\alpha} \eta^\alpha}{\Gamma(1-\alpha)} \int_{-\infty}^t \frac{1}{(t-\tau)^\alpha} \frac{d}{d\tau} (e_{SP}(\tau)) d\tau, \quad 0 < \alpha < 1 \quad (2-4.3)$$

Springpot

Für die Relaxationsfunktion des Springpots gilt: $m(t) = h(t) \frac{\mu^{1-\alpha} \eta^\alpha}{\Gamma(1-\alpha)} t^{-\alpha}$.

Die SDB rheologischer Modelle können im Frequenzbereich übersichtlicher berechnet werden. Unter Anwendung des Ableitungstheorems (A-5) führt die Transformation von (2-4.1) und (2-4.2) zu den Gleichungen (2-8.1) und (2-8.2), die weiter unten angegeben sind. Die Transformation der SDB des Springpots in den Frequenzbereich gestaltet sich aufwendiger:

Das Integral in (2-4.3) entspricht einer Faltung der zeitlichen Ableitung der Dehnung $\frac{d}{dt}e(t)$ mit der Funktion $q(t)$.

$$q(t) = h(t) \cdot t^{-\alpha} \quad (2-5)$$

Die SDB des Springpots kann im Frequenzbereich unter Anwendung des Faltungstheorems (A-4) und des Ableitungstheorems (A-5) wie folgt dargestellt werden:

$$\sigma_{\text{SP}}(\omega) = \mu \left(\frac{\eta}{\mu} \right)^{\alpha} \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} FT \left\{ \int_{-\infty}^t \frac{1}{(t-\tau)^{\alpha}} \frac{d}{d\tau} (e_{\text{SP}}(\tau)) d\tau \right\} = \mu \left(\frac{\eta}{\mu} \right)^{\alpha} \frac{i\omega}{\Gamma(1-\alpha)} \varepsilon_{\text{SP}}(\omega) FT\{q(t)\} \quad (2-6)$$

Die Fourier-Transformierte der Funktion $q(t)$ existiert für alle $\alpha \in]0,1[$ [60].

$$\begin{aligned} FT\{q(t)\} &= \int_{-\infty}^{+\infty} q(t) \exp(-i\omega t) dt = \int_{-\infty}^{+\infty} q(t) \cos(\omega t) dt - i \int_{-\infty}^{+\infty} q(t) \sin(\omega t) dt \\ &= \int_0^{+\infty} t^{-\alpha} \cos(\omega t) dt - i \int_0^{+\infty} t^{-\alpha} \sin(\omega t) dt \\ &= \sin\left(\alpha \frac{\pi}{2}\right) \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} - i \cos\left(\alpha \frac{\pi}{2}\right) \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} \\ &= -i \left[\cos\left(\alpha \frac{\pi}{2}\right) \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} + i \sin\left(\alpha \frac{\pi}{2}\right) \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} \right] \\ &= -i \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} \exp\left(i\alpha \frac{\pi}{2}\right) = -i \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} i^{\alpha} = -i^{\alpha+1} \Gamma(1-\alpha) \omega^{\alpha-1} \end{aligned} \quad (2-7)$$

Durch Einsetzen von (2-7) in (2-6) ergibt sich eine übersichtlichere Darstellung der SDB des Springpots im Frequenzbereich.

$$\sigma_{\text{SP}}(\omega) = \mu^{1-\alpha} (i\omega\eta)^{\alpha} \varepsilon_{\text{SP}}(\omega)$$

Die Fourier-Transformierten der SDB der drei rheologischen Grundelemente sind in (2-8) zusammengefasst:

$$\begin{array}{lll} \sigma_{\text{F}}(\omega) = \mu \varepsilon_{\text{F}}(\omega) & (2-8.1) & \sigma_{\text{D}}(\omega) = i\omega\eta \varepsilon_{\text{D}}(\omega) \quad (2-8.2) & \sigma_{\text{SP}}(\omega) = \mu^{1-\alpha} (i\omega\eta)^{\alpha} \varepsilon_{\text{SP}}(\omega) \quad (2-8.3) \\ \text{Feder} & & \text{Dämpfer} & \text{Springpot} \end{array}$$

Im Gegensatz zur Feder und zum Dämpfer stellt der Springpot ein rheologisches Grundelement dar, das sowohl viskose als auch elastische Materialeigenschaften berücksichtigt. Daher wird der Springpot

in der Literatur als eigenständiges rheologisches Modell eingestuft [28, 59]. Die SDB des Springpots wird in den Gleichungen (2–4.3) und (2–8.3) mit den drei Modellparametern α , μ und η formuliert, um den Interpolationscharakter des Springpots zwischen einem rein elastischen Festkörper ($\alpha \rightarrow 0$: (2–8.3) geht in (2–8.1) über) und einem flüssig-viskosen Dämpfer ($\alpha \rightarrow 1$: (2–8.3) geht in (2–8.2) über) aufzuzeigen. Allerdings gehört der Springpot zur Gruppe der rheologischen Modelle mit zwei unabhängigen Kenngrößen, da μ und η voneinander abhängig sind. Der Vorfaktor $\mu^{1-\alpha}(\mathrm{i}\omega\eta)^\alpha$ in Gleichung (2–8.3) liefert für alle (μ/η) -Kombinationen identische Werte, welche die folgende Relation erfüllen:

$$k = \mu \cdot \eta^{\frac{\alpha}{1-\alpha}}, \quad [k] = \text{Pa} \cdot (\text{Pa s})^{\frac{\alpha}{1-\alpha}}$$

Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit die Viskosität des Springpot-Modells auf 1 Pa s fixiert.

2.1.3 Rheologische Modelle

Der komplexe Modul eines rheologischen Modells wird mittels Gleichung (2–3) aus der SDB des Modells berechnet. Diese muss unter Beachtung der Summationsregeln aufgestellt werden. In serieller Anordnung der rheologischen Elemente ergibt sich die Gesamtdehnung ε des Systems als Summe der individuellen Dehnungen ε_i . Im Gegensatz dazu sind die individuellen Spannungen σ_i und die Gesamtspannung σ identisch. In paralleler Anordnung summieren sich die individuellen Spannungen zur Gesamtspannung auf, während alle individuellen Dehnungen und die Gesamtdehnung identisch sind.

Serielle Anordnung

$$\sigma = \sigma_i \quad (2-9.1)$$

$$\varepsilon = \sum \varepsilon_i$$

Parallele Anordnung

$$\sigma = \sum \sigma_i \quad (2-9.2)$$

$$\varepsilon = \varepsilon_i$$

Die Summationsregeln gelten sowohl im Zeitbereich als auch im Frequenzbereich. Aus praktischen Gründen sollten die SDB eines rheologischen Modells im Frequenzbereich abgeleitet werden, da die Beziehungen der Grundelemente im Frequenzbereich (2–8) übersichtlicher dargestellt werden können als im Zeitbereich (2–4).

Die Ableitung des komplexen Moduls eines rheologischen Modells aus (2–8) soll hier beispielhaft anhand des Maxwell-Modells (siehe Tabelle 2.1) gezeigt werden. Aufgrund der seriellen Anordnung eines Dämpfers (D) und einer Feder (F) gilt mit den Summationsregeln (2–9.1):

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon_F(\omega) + \varepsilon_D(\omega) = \frac{1}{\mu} \sigma_F(\omega) + \frac{1}{\mathrm{i}\omega\eta} \sigma_D(\omega) = \left(\frac{1}{\mu} + \frac{1}{\mathrm{i}\omega\eta} \right) \sigma(\omega)$$

$$\Leftrightarrow \sigma(\omega) = \frac{i\omega\eta\mu}{\mu + i\omega\eta} \varepsilon(\omega) \quad (2-10)$$

Gleichung (2-10) stellt die SDB des Maxwell-Modells im Frequenzbereich dar. Es ergibt sich mit (2-3) der komplexe Modul $G(\omega)$:

$$G(\omega) = \frac{\sigma(\omega)}{\varepsilon(\omega)} = \frac{i\omega\eta\mu}{\mu + i\omega\eta} \quad (2-11)$$

Analog zu dieser Vorgehensweise werden die komplexen Module der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle berechnet. In Tabelle 2.1 sind die Modelle als seriell-parallele Anordnungen der rheologischen Grundelemente mit den entsprechenden komplexen Modulen dargestellt.

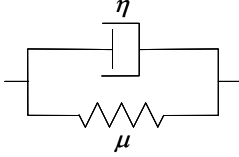
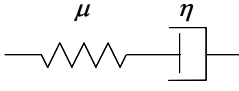
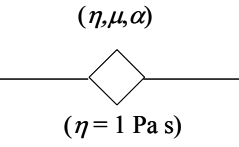
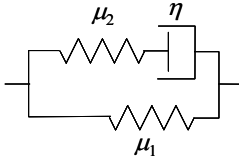
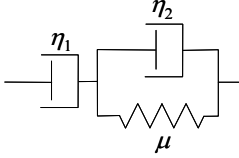
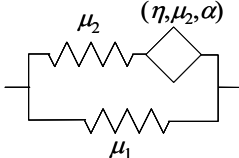
Zur Klassifizierung der rheologischen Modelle wird zwischen viskoelastischen Festkörpern (VFE) und viskoelastischen Flüssigkeiten (VFL) unterschieden. Beide Gruppen sind über den Wert der Relaxationsfunktion für große Zeiten ($t \rightarrow \infty$) definiert [61]. Mit der Gleichung $m(t \rightarrow \infty) = G(\omega = 0)$ [57] kann diese Unterscheidung anhand des komplexen Moduls vorgenommen werden.

Definition

$$\begin{array}{lll} \text{VFE} & m(t \rightarrow \infty) \neq 0 & \Leftrightarrow G(\omega = 0) \neq 0 \\ \text{VFL} & m(t \rightarrow \infty) = 0 & \Leftrightarrow G(\omega = 0) = 0 \end{array} \quad (2-12)$$

Die Gruppenzugehörigkeit der hier verwendeten rheologischen Modelle ist in Tabelle 2.2 angegeben.

Tabelle 2.1: Darstellung der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle

Rheologisches Modell	Schema	$G_M(\omega)$ (Gleichungsnr.)	Freiheitsgrade
Voigt		$\mu + i\omega\eta$ (2-13.1)	2
Maxwell		$\frac{i\omega\eta\mu}{\mu + i\omega\eta}$ (2-13.2)	2
Springpot		$\mu^{1-\alpha} (i\omega\eta)^\alpha$ (2-13.3)	2
Zener		$\mu_1 + \frac{i\omega\eta\mu_2}{\mu_2 + i\omega\eta}$ (2-13.4)	3
Jeffreys		$-\omega\eta_1 \frac{\omega\eta_2 - i\mu}{\mu + i\omega(\eta_1 + \eta_2)}$ (2-13.5)	3
Erweitertes Zener		$\mu_1 + \frac{\mu_2 \left(\frac{i\omega\eta}{\mu_2} \right)^\alpha}{1 + \left(\frac{i\omega\eta}{\mu_2} \right)^\alpha}$ (2-13.6)	4

Darstellung der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle als seriell-parallele Anordnungen der rheologischen Grundelemente mit den entsprechenden komplexen Modulen $G_M(\omega)$ und den Freiheitsgraden unabhängiger viskoelastischer Kenngrößen. Die Viskosität und Elastizität des Springpots sind nicht unabhängig voneinander, weshalb in dieser Arbeit die Viskosität mit $\eta = 1 \text{ Pa s}$ angenommen wird. Das erweiterte Zener-Modell enthält den Springpot als Grundelement. In diesem Fall wird die Elastizität des Springpots gleichgesetzt mit der Elastizität des Federelements in serieller Nachbarschaft und die Viskosität variiert.

2.1.4 Kramers-Kronig Relationen

In einem viskoelastischen Material sind der Real- und der Imaginärteil des komplexen Moduls nicht unabhängig, sondern über die Kramers-Kronig Relationen miteinander verbunden [62]. Diese Relationen wurden zunächst in der Theorie elektromagnetischer Wellen für den Real- und Imaginärteil des komplexen Refraktionsindex und der komplexen Suszeptibilität aufgestellt [63, 64]. In der Viskoelastizitätstheorie ergeben sie sich aus den beiden Bedingungen an die Relaxationsfunktion m in (2–1) und besitzen folgende Form [57]:

$$\Re\{G(\omega)\} = \frac{1}{\pi} \text{CH} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\Im\{G(\beta)\}}{\omega - \beta} d\beta \quad (2-14.1)$$

$$\Im\{G(\omega)\} = -\frac{1}{\pi} \text{CH} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\Re\{G(\beta)\}}{\omega - \beta} d\beta \quad (2-14.2)$$

Hierin bezeichnet CH den Cauchyschen Hauptwert. Unter Verwendung der Gleichung (2–14) kann $\Im\{G(\omega)\}$ aus $\Re\{G(\omega)\}$ bestimmt werden und umgekehrt. Dieses gestaltet sich in der Praxis jedoch schwierig, da (2–14) die Kenntnis des Realteils (Imaginärteils) über den gesamten Frequenzbereich erfordert, um den Imaginärteil (Realteil) zu berechnen. In der Literatur [65, 66] wurden Näherungen von (2–14) entwickelt, um beispielsweise die Integrationen über das gesamte Spektrum auf ein lokales Intervall zu begrenzen oder durch die Ableitung von $\Re\{G(\omega)\}$ bzw. $\Im\{G(\omega)\}$ zu ersetzen. Die Ungenauigkeit dieser Näherungen steigt jedoch rasch mit der Frequenzabhängigkeit des komplexen Moduls, so dass diese Methoden für biologisches Gewebe, welches naturgemäß stark dispersive Eigenschaften aufweist, keine Anwendung finden. Hier muss sowohl $\Re\{G(\omega)\}$ als auch $\Im\{G(\omega)\}$ bestimmt werden.

2.1.5 Bewegungsgleichung eines transversalen skalaren Wellenfeldes in zwei Dimensionen

Die SDB eines isotropen, viskoelastischen Materials können im Frequenzbereich wie folgt dargestellt werden [27]:

$$\sigma_{ij}(\omega) = \left[K(\omega) - \frac{2}{3} G(\omega) \right] \delta_{ij} \sum_{i=1}^3 \varepsilon_{ii}(\omega) + 2G(\omega) \varepsilon_{ij}(\omega), \quad \text{mit } \delta_{ij} = \begin{cases} 1, & i = j \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (2-15)$$

σ_{ij} kennzeichnet die j -te Komponente des Spannungsvektors auf ein Flächenelement mit einer Normalen in i -Richtung. Der Dehnungstensor ε_{ij} ist über die räumliche Ableitung der Auslenkung U_i definiert.

$$\varepsilon_{ij}(\omega) = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial U_i(\omega)}{\partial x_j} + \frac{\partial U_j(\omega)}{\partial x_i} \right] \quad (2-16)$$

Das viskoelastische Materialverhalten eines isotropen Mediums wird durch den komplexen Kompressionsmodul $K(\omega)$ und den komplexen Schermodul $G(\omega)$ eindeutig beschrieben. $G(\omega)$, im Weiteren als komplexer Modul bezeichnet, variiert im menschlichen Körper viel stärker als $K(\omega)$ und stellt deshalb einen weitaus interessanteren Kontrastparameter in der medizinischen Diagnostik dar [67]. Wie in Kapitel 3 beschrieben, wird im Rahmen dieser Arbeit $G(\omega)$ mittels Analyse viskoelastischer Scherwellen ermittelt, wobei in den Wellenbildern enthaltene Kompressionsanteile herausgefiltert werden. Aus diesem Grund reicht es aus, sich im Weiteren auf den Fall reiner Scherdeformationen zu beschränken. Dadurch können die SDB (2-15) wie folgt vereinfacht werden:

$$\begin{aligned} \sigma_{ij}(\omega) &= 2G(\omega) \varepsilon_{ij}(\omega), & i &\neq j \\ \sigma_{ij}(\omega) &= 0, & i &= j \end{aligned} \quad (2-17)$$

Die Bewegungsgleichung eines Kontinuums lautet unter Vernachlässigung äußerer Volumenkräfte im Zeitbereich [68]:

$$\rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} \quad (2-18)$$

ρ bezeichnet die Materialdichte und wird im Weiteren als räumlich konstant angenommen. In dieser Arbeit wird eine Anregungstechnik verwendet, die in zentralen, axialen Schichten der Leber und des

Gehirns näherungsweise zu reinen Scherdeformationen führt (siehe Abschnitt 3.5). Daher kann $G(\omega)$ aus skalaren Wellenbildern in zwei Dimensionen mit der Auslenkungsrichtung senkrecht zur axialen Bildebene bestimmt werden. Das Koordinatensystem wird nun so gewählt, dass die Bildebene durch die x_1 - und x_2 -Achse aufgespannt wird. Mit dem Koordinatenübergang ($x_1 \rightarrow x$, $x_2 \rightarrow y$, $x_3 \rightarrow z$) folgt aus (2–18) in diesem Spezialfall $u(x,y,t) = u_z(x,y,t)$, $u_x = u_y = 0$:

$$\rho \frac{\partial^2 u(x,y,t)}{\partial t^2} = \frac{\partial \sigma_{zx}(x,y,t)}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{zy}(x,y,t)}{\partial y} \quad (2-19)$$

Gleichung (2–19) wird nun mittels Gleichung (A–1) in den Frequenzbereich transformiert. Nach Anwendung des Ableitungstheorems (A–5) und Einsetzen der Gleichung (2–17) ergibt sich:

$$\begin{aligned} -\rho \omega^2 U(x,y,\omega) &= \frac{\partial \sigma_{zx}(x,y,\omega)}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{zy}(x,y,\omega)}{\partial y} \\ \Leftrightarrow -\rho \omega^2 U(x,y,\omega) &= 2 \frac{\partial (G(x,y,\omega) \varepsilon_{zx}(x,y,\omega))}{\partial x} + 2 \frac{\partial (G(x,y,\omega) \varepsilon_{zy}(x,y,\omega))}{\partial y} \end{aligned}$$

Unter der Annahme lokaler Homogenität des komplexen Moduls ($\frac{\partial G(x,y,\omega)}{\partial x} = \frac{\partial G(x,y,\omega)}{\partial y} = 0$) erhält man schließlich nach Einfügen der Gleichung (2–16):

$$G(x,y,\omega) \Delta U(x,y,\omega) + \rho \omega^2 U(x,y,\omega) = 0 \quad (2-20)$$

Hier bezeichnet Δ den Laplace-Operator: $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$

2.1.6 Lösung der Bewegungsgleichung und Dispersion viskoelastischer Wellen

Eine ebene Welle mit der Wellennormalen \mathbf{n} , dem Ortsvektor \mathbf{r} und der Amplitude U_0

$$U(\mathbf{r},\omega) = U_0 \exp \left(-i\omega \frac{\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}}{c(\mathbf{r},\omega)} - \gamma(\mathbf{r},\omega) \mathbf{n} \cdot \mathbf{r} \right) \quad (2-21)$$

stellt eine Lösung der Wellengleichung (2–20) dar, wenn die Phasengeschwindigkeit c sowie der Dämpfungsfaktor γ folgende Beziehungen erfüllen:

$$c(\mathbf{r}, \omega) = \frac{1}{\Re \left[\sqrt{\frac{\rho}{G(\mathbf{r}, \omega)}} \right]} \quad (2-22.1)$$

$$\gamma(\mathbf{r}, \omega) = -\omega \Im \left[\sqrt{\frac{\rho}{G(\mathbf{r}, \omega)}} \right] \quad (2-22.2)$$

Aus (2-22.1) kann die Steifigkeit ν berechnet werden.

$$\nu(\mathbf{r}, \omega) = \rho [c(\mathbf{r}, \omega)]^2 \quad (2-23)$$

c und γ (und folglich auch ν) sind monoton steigende Funktionen der Frequenz. Die Dispersion beider Wellengrößen kann aus dem komplexen Modul berechnet werden. In Abbildung 2.1 sind an einem Beispieldatensatz viskoelastischer Kenngrößen die Dispersionsfunktionen der Geschwindigkeit und des Dämpfungsfaktors der in Tabelle 2.1 vorgestellten rheologischen Modelle präsentiert. Die Graphen wurden mit den Gleichungen (2-22.1) und (2-22.2) unter Verwendung der modellabhängigen komplexen Module $G_M(\omega)$ (2-13) und der in der Abbildungsbeschriftung angegebenen viskoelastischen Kenngrößen berechnet. Die Grenzwerte der G -, c - und γ -Dispersion der Modelle sind in Tabelle 2.2 angegeben.

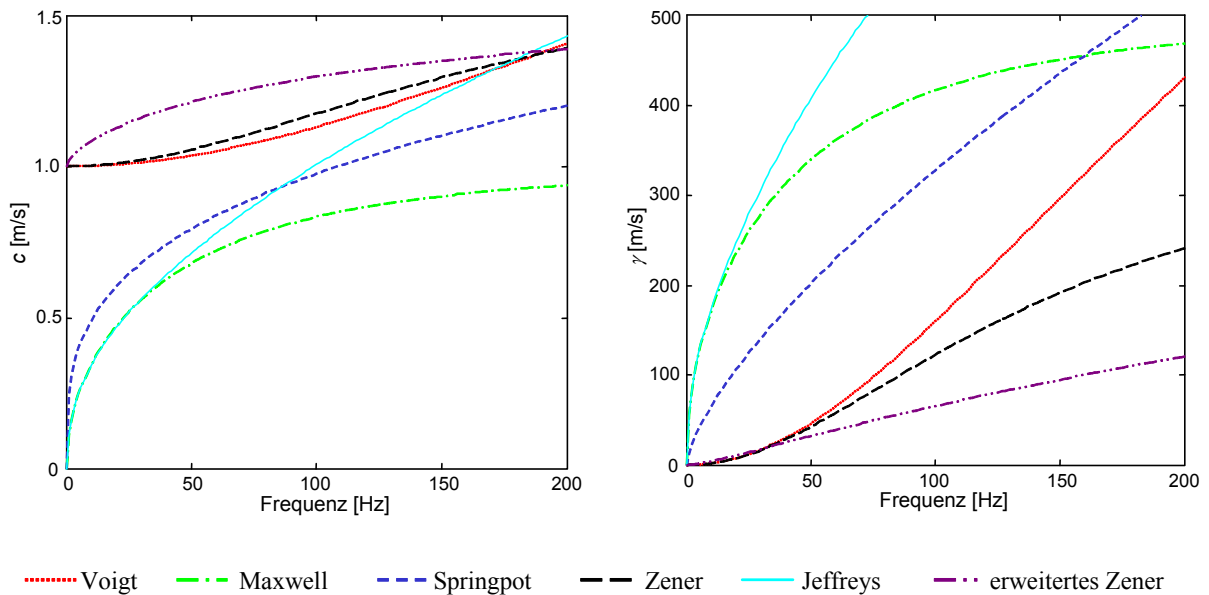


Abbildung 2.1: Analytische Dispersionsfunktionen der in dieser Arbeit untersuchten rheologischen Modelle mit beispielhaften viskoelastischen Kenngrößen

Dispersionsfunktionen (links: Phasengeschwindigkeit, rechts: Dämpfungsfaktor) der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle mit einer Dichte $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$ und viskoelastischen Kenngrößen $\eta_1 = 1 \text{ Pa s}$; $\eta_2 = 5 \text{ Pa s}$; $\mu_1 = 1 \text{ kPa}$; $\mu_2 = 2 \text{ kPa}$ und $\alpha = 0.6$. In Modellen mit nur einer Elastizitäts- oder Viskositätskonstanten gilt $\mu = \mu_1$ bzw. $\eta = \eta_1$.

Tabelle 2.2: Grenzwerte der Dispersionsfunktionen der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle

MODELL		c	γ	G_M	
Voigt	$\lim_{\omega \rightarrow 0}$	$\sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$	0	μ	VFE
	$\lim_{\omega \rightarrow \infty}$	∞	∞	$\mu + i\infty$	
Maxwell	$\lim_{\omega \rightarrow 0}$	0	0	0	VFL
	$\lim_{\omega \rightarrow \infty}$	$\sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$	$\frac{\sqrt{\mu\rho}}{2\eta}$	μ	
Springpot	$\lim_{\omega \rightarrow 0}$	0	0	0	VFL
	$\lim_{\omega \rightarrow \infty}$	∞	∞	$\infty + i\infty$	
Zener	$\lim_{\omega \rightarrow 0}$	$\sqrt{\frac{\mu_1}{\rho}}$	0	μ_1	VFE
	$\lim_{\omega \rightarrow \infty}$	$\sqrt{\frac{\mu_1 + \mu_2}{\rho}}$	$\frac{\mu_2^2}{2\eta} \sqrt{\frac{\rho}{(\mu_1 + \mu_2)^3}}$	$\mu_1 + \mu_2$	
Jeffreys	$\lim_{\omega \rightarrow 0}$	0	0	0	VFL
	$\lim_{\omega \rightarrow \infty}$	∞	∞	$\frac{\mu\eta_1^2}{(\eta_1 + \eta_2)^2} + i\infty$	
Erweitertes Zener	$\lim_{\omega \rightarrow 0}$	$\sqrt{\frac{\mu_1}{\rho}}$	0	μ_1	VFE
	$\lim_{\omega \rightarrow \infty}$	$\sqrt{\frac{\mu_1 + \mu_2}{\rho}}$	∞	$\mu_1 + \mu_2$	

Grenzwerte der Dispersionsfunktionen der in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle sowie Klassifizierung der Modelle gemäß (2–12) als viskoelastischer Festkörper (VFE) oder als viskoelastische Flüssigkeit (VFL).

2.1.7 Angleichung viskoelastischer Kenngrößen

Der orts aufgelöste, komplexe Modul kann mittels Inversion der Gleichung (2–20) aus den komplexen Scherwellenbildern berechnet werden.

$$G(\mathbf{r}, \omega) = -\rho \omega^2 \frac{U(\mathbf{r}, \omega)}{\Delta U(\mathbf{r}, \omega)} \quad (2-24)$$

In dieser Arbeit werden die experimentell bestimmten, orts aufgelösten Module räumlich gemittelt. An diese Mittelwerte, im Folgenden mit $G(\omega)$ bezeichnet, werden rheologische Modelle mittels Variation der viskoelastischen Kenngrößen angepasst (siehe Abschnitt 3.4). Da $G(\omega)$ einen isotropen, komplexen Modul darstellt, kann er mit den in Abschnitt 2.1.3 für den eindimensionalen Fall abgeleiteten, modellabhängigen Modulen $G_M(\omega)$ (siehe Tabelle 2.1) verglichen werden. Die Güte der Anpassung der analytischen Module $G_M(\omega)$ mit den entsprechenden viskoelastischen Kenngrößen an die experimentellen $G(\omega)$ wird mit χ bezeichnet.

$$\chi = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |G(\omega_n) - G_M(\omega_n)|^2 \quad (2-25)$$

N entspricht der Anzahl der Frequenzen, bei denen $G(\omega)$ experimentell bestimmt wird.

2.2 Magnetresonanzelastographie (MRE)

In diesem Unterkapitel werden die Grundlagen der Signalaufnahme in der MRE dargelegt. Dabei werden die in der Literatur üblichen Symbole der physikalischen Größen gewählt, beispielsweise $\boldsymbol{\mu}$ für das magnetische Dipolmoment. Einige dieser Zeichen wurden bereits in Abschnitt 2.1 verwendet, so z.B. μ für die Elastizitätskonstante rheologischer Modelle. Daher soll die in Abschnitt 2.2 gewählte Zuordnung der Symbole zu den physikalischen Größen sich ausschließlich auf diesen Abschnitt beziehen.

2.2.1 Bildaufnahme

Grundlegende Gleichungen

Zunächst werden die grundlegenden, zum Verständnis der Bildaufnahme in der MRE wichtigen Gleichungen zusammengefasst [69, 70, 71]. Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen besitzen einen Spin s und ein mit s kollineares magnetisches Moment $\boldsymbol{\mu}$. s bzw. $\boldsymbol{\mu}$ sind beliebig orientiert, solange der Atomkern sich nicht in einem Magnetfeld befindet. In Anwesenheit eines externen Magnetfeldes mit der magnetischen Flussdichte \mathbf{B} richtet sich s aus, wobei jede Orientierung aufgrund der Wechselwirkung zwischen $\boldsymbol{\mu}$ und \mathbf{B} einem Energieniveau entspricht (Zeeman-Effekt).

Die Spins der Atomkerne mit einer Spinquantenzahl $1/2$ können zwei Energieniveaus einnehmen. Ein Beispiel hierfür stellt der Wasserstoffkern dar, auf dessen magnetischen Resonanzverhalten die MRE basiert. Die Differenz der beiden Energieniveaus beträgt mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ und dem reduzierten Planckschen Wirkungsquantum \hbar :

$$\Delta E = \gamma \hbar B \quad (2-26)$$

Ein Übergang zwischen den beiden Energieniveaus kann erfolgen, wenn die Atomkerne mit einer elektromagnetischen Welle bestrahlt werden, deren Frequenz Ω der Bohrschen Frequenzbedingung genügt:

$$\Delta E = \hbar \Omega \quad (2-27)$$

Die Larmor-Frequenz Ω kann mittels der Gleichungen (2-26) und (2-27) wie folgt dargestellt werden:

$$\Omega = \gamma B \quad (2-28)$$

In einem Ensemble von Wasserstoffkernen sind die zwei möglichen Energieniveaus der Kernspins im thermischen Gleichgewicht gemäß der Boltzmann-Verteilung besetzt. Aufgrund des unterschiedlichen Besetzungsverhältnisses ergibt sich eine makroskopische Magnetisierung \mathbf{M} , die im thermischen Gleichgewicht kollinear zum externen Magnetfeld angeordnet ist. Da \mathbf{M} proportional zur Vektorsumme aller Kernspins des Ensembles ist, auf die jeweils ein Drehmoment $\boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}$ wirkt, gilt die Kreiselgleichung,

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} , \quad (2-29)$$

dessen Lösung eine Präzession von \mathbf{M} um \mathbf{B} mit der Larmor-Frequenz Ω (2-28) darstellt.

Anregung der Transversalmagnetisierung

Es wird nun ein stationäres, homogenes Magnetfeld \mathbf{B}_0 eingeführt, wie es in der MRE als Hauptfeld des Tomographen vorliegt. In allen weiteren Betrachtungen wird die Orientierung des kartesischen Koordinatensystem so gewählt, dass seine z -Achse und \mathbf{B}_0 parallel ausgerichtet sind. Die Projektion von \mathbf{M} auf \mathbf{B}_0 wird Longitudinalmagnetisierung \mathbf{M}_L genannt. Entsprechend bezeichnet man den in der (x/y) -Ebene gelegenen Anteil von \mathbf{M} als Transversalmagnetisierung \mathbf{M}_T .

Das in der MRE aufgenommene Signal hat seinen Ursprung in der Präzession der Wasserstoffkernspins um die Richtung des Hauptfeldes \mathbf{B}_0 . Da \mathbf{M} im thermischen Gleichgewicht

jedoch nur einen Longitudinalanteil besitzt, muss zunächst eine Transversalmagnetisierung angeregt werden, deren Präzession mit Induktionsspulen aufgenommen werden kann. Hierzu werden die Präzessionsphasen der einzelnen Spins mittels temporärer Anwendung eines schwachen magnetischen Wechselfeldes \mathbf{B}_1 synchronisiert. \mathbf{B}_1 führt mit konstantem Betrag B_1 in der (x/y) -Ebene des kartesischen Koordinatensystems eine Rotation aus. Es wird nun ein Übergang in ein Koordinatensystem $(x'/y'/z')$ vorgenommen, das mit der Kreisfrequenz Ω_1 des magnetischen Wechselfeldes \mathbf{B}_1 um die z -Achse des Ruhesystems rotiert. Die Darstellung der Kreiselgleichung (2–29) erfordert im rotierenden System die Berücksichtigung einer Trägheitskraft $\Omega_1 \times \mathbf{M}$ [72]. Es folgt mit $\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1$:

$$\text{Rotierendes System: } \frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} - \Omega_1 \times \mathbf{M} = \mathbf{M} \times (\gamma \mathbf{B}_0 + \gamma \mathbf{B}_1 + \Omega_1) \quad (2-30)$$

Im Resonanzfall

$$\Omega_1 = -\gamma \mathbf{B}_0 \quad (2-31)$$

ergibt sich:

$$\text{Rotierendes System: } \frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_1 \quad (2-32)$$

Anhand Gleichung (2–32) wird deutlich, dass die Magnetisierung während der Anwendung des magnetischen Wechselfeldes im rotierenden System eine Präzession mit der Frequenz $\Omega_2 = \gamma B_1$ ausführt. Die Präzessionsachse und der im rotierenden System stationäre \mathbf{B}_1 -Vektor sind parallel ausgerichtet. Dieser Vorgang findet unter der Voraussetzung statt, dass in der gegebenen Situation die Frequenz Ω_1 des \mathbf{B}_1 -Feldes Gleichung (2–31) erfüllt. In der MRE werden Tomographen mit sehr starken Magnetfeldern ($B_0 > 1$ T) verwendet, so dass Ω_1 im Bereich $> 10^8$ T liegt. Aus diesem Grund wird \mathbf{B}_1 auch als Hochfrequenz (HF)-Impuls bezeichnet. Die Anwendungsdauer des HF-Impulses τ_α bestimmt den Flipwinkel

$$\alpha = \Omega_2 \tau_\alpha = \gamma B_1 \tau_\alpha, \quad (2-33)$$

der dem Drehwinkel von \mathbf{M} um \mathbf{B}_1 entspricht. Beispielsweise bezeichnet man es als einen 90° -Impuls, wenn τ_α so gewählt wird, dass eine Longitudinalmagnetisierung vollständig in eine

Transversalmagnetisierung überführt wird. $\rightarrow \tau_{90^\circ} = \frac{\pi}{2\gamma B_1}$

Bloch-Gleichungen

Nach Anregung eines transversalen Anteils kann neben der Präzession der Magnetisierung eine Abnahme von M_T und eine Zunahme von M_L beobachtet werden, bis das System das thermische Gleichgewicht wieder erreicht hat. Dieser Vorgang ist in Wechselwirkungen der Spins untereinander als auch mit dem Atomgitter begründet und wird mit den Bloch-Gleichungen (2–34) beschrieben, die eine Erweiterung der freien Bewegungsgleichung (2–29) mit Relaxationstermen darstellen [73].

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1}\end{aligned}\tag{2–34}$$

M_0 bezeichnet den Betrag von \mathbf{M} im thermischen Gleichgewicht. T_1 und T_2 entsprechen der gewebespezifischen, longitudinalen bzw. transversalen Relaxationszeit, die beide von der Stärke des Hauptfeldes B_0 abhängen und in der Größenordnung von 10^{-1} bis 10^0 Sekunden liegen. Die Anwendungsdauer der HF-Impulse liegt dagegen in der Größenordnung von 10^{-5} s, so dass Relaxationseffekte während ihrer Anwendung vernachlässigt werden können. Aus diesem Grund beschreiben die freie Bewegungsgleichung (2–29) und die Bloch-Gleichungen (2–34) die zeitliche Entwicklung von \mathbf{M} während bzw. zwischen den HF-Impulsen. Die Bloch-Gleichungen können für den in der MRE gegebenen Fall vereinfacht werden, dass \mathbf{B}_0 und die z -Achse parallel verlaufen.

Zwischen den HF-Impulsen

$$\begin{aligned}B = B_z = |\mathbf{B}_0| = |\mathbf{B}| \quad \Rightarrow \quad \begin{aligned}\frac{d}{dt}M_x &= \gamma M_y B - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{d}{dt}M_y &= -\gamma M_x B - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{d}{dt}M_z &= \frac{M_0 - M_z}{T_1}\end{aligned}\end{aligned}\tag{2–35}$$

Die Lösung dieses Gleichungssystems lautet mit der Larmor-Frequenz Ω (2–28) und dem Flipwinkel α (2–33):

$$\mathbf{M}_T(t) = M_0 \sin(\alpha) \exp\left[-i(\Omega t + \phi_0) - \frac{t}{T_2}\right] \quad (2-36)$$

$$M_L(t) = M_0 \left[1 + (\cos(\alpha) - 1) \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right]$$

Die Transversalmagnetisierung ist in Gleichung (2-36) als komplexe Funktion dargestellt, wobei die x - und die y -Komponenten von \mathbf{M}_T dem Real- bzw. Imaginärteil entsprechen. ϕ_0 bezeichnet die Anfangsphase von \mathbf{M}_T in der komplexen Ebene. Da definitionsgemäß die Longitudinalmagnetisierung und das \mathbf{B}_0 -Feld kollinear angeordnet sind, kann in (2-36) M_z durch M_L ersetzt werden.

Signalaufnahme

Im Weiteren sollen die Relaxationszeiten und das Magnetfeld, und folglich auch die Magnetisierung und die Präzessionsfrequenz, ortsabhängige Funktionen sein. Das erfordert die Definition eines Volumens, das hinreichend viele Atomkerne enthält, so dass eine makroskopische Magnetisierung messbar ist. Dieses Volumen wird als Voxel bezeichnet und der Ortsvektor \mathbf{r} bezieht sich auf das Zentrum des Voxels. In der Anwendung entspricht ein Voxel in der Regel einem Quader, wobei das zu untersuchende Objekt aus gleichgroßen Voxel aufgebaut ist.

Laut Reziprozitätsprinzip [74] kann der magnetische Fluss φ durch eine Spule als Volumenintegral über das magnetisierte Objekt dargestellt werden:

$$\varphi(t) = \int_{\text{Objekt}} \mathbf{B}_R(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{M}(\mathbf{r}, t) dxdydz \quad (2-37)$$

$\mathbf{B}_R(\mathbf{r})$ ist ein Maß für die Sensitivität der Empfangsspule in Abhängigkeit des Ortes der Magnetisierung und entspricht der magnetischen Induktion in \mathbf{r} , die durch einen in der Spule fließenden, hypothetischen Gleichstrom von 1 A erzeugt wird. Mit dem Induktionsgesetz erhält man die elektrische Spannung Σ der Empfängerspule.

$$\Sigma(t) = -\frac{d}{dt} \varphi(t) = -\frac{d}{dt} \int_{\text{Objekt}} \mathbf{B}_R(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{M}(\mathbf{r}, t) dxdydz \quad (2-38)$$

In Weichgeweben ist T_1 deutlich größer als T_2 . Folglich besitzt M_L während der Signalaufnahme eine viel geringere zeitliche Ableitung als M_T , so dass M_L in Gleichung (2-38) zu vernachlässigen ist. Des Weiteren wird eine vom Ort der Magnetisierung unabhängige Spulensensitivität angenommen und die geringe T_2 -Rate im Vergleich zur Präzessionsfrequenz berücksichtigt ($\Omega \gg 1/T_2$). Unter Beachtung

dieser Voraussetzungen werden zwei demodulierte Spannungssignale berechnet, indem $\Delta(t)$ jeweils mit einem sinusoidalen Referenzsignal mit der Kreisfrequenz Ω_0 (2–31) multipliziert und anschließend Tiefpass-gefiltert wird. Da die Phasenverschiebung der verwendeten Referenzsignale $\pi/2$ beträgt, können beide demodulierten Spannungssignale als komplexes Signal $S(t)$ dargestellt werden [75]:

$$S(t) \propto \int_{\text{Objekt}} M_T(\mathbf{r}, t=0) \exp[-i(\Delta\Omega(\mathbf{r})t + \phi_0(\mathbf{r}))] R(\mathbf{r}, t) dxdydz \quad (2-39)$$

$$\Delta\Omega(\mathbf{r}) = \Omega(\mathbf{r}) - \Omega_0(\mathbf{r}) \quad R(\mathbf{r}, t) = \exp\left(-\frac{t}{T_2(\mathbf{r})}\right)$$

Die Dämpfungsfunktion $R(\mathbf{r}, t)$ in (2–39) ist ein Maß für den zeitlichen Signalabfall aufgrund von Wechselwirkungen der Spins untereinander (Spin-Spin-Relaxation).

Freier Induktionsabfall und Signalechos

Aufgrund von Magnetfeldimperfektionen präzedieren die magnetischen Momente der Spins mit geringfügig unterschiedlicher Frequenz, was als Dephasierung bezeichnet wird. Dephasierung verursacht eine Abnahme von M_T (siehe Abbildung 2.2), welche die intrinsische Spin-Spin-Relaxation überlagert. Die Kombination beider Effekte führt zum freien Induktionsabfall (siehe Abbildung 2.3.a) und wird mit der T_2^* -Relaxationszeit beschrieben.

Die Dephasierung der Spins infolge zeitkonstanter Magnetfeldinhomogenitäten ist reversibel. Wie in Abbildung 2.2 am Beispiel zweier Spins dargestellt, bewirkt ein 180° -Impuls eine Rephasierung. Zum Zeitpunkt $t=0$ sind μ_1 und μ_2 in Phase. Die Anwendung eines 180° -Impulses, dessen \mathbf{B} -Feld parallel zur x' -Achse liegt, führt zu einer Spiegelung von μ_1 und μ_2 entlang der x' -Achse. Anschließend präzedieren die magnetischen Momente mit unveränderten Winkelgeschwindigkeiten $\Delta\Omega_1$ und $\Delta\Omega_2$. Infolgedessen verlaufen μ_1 und μ_2 zur Echozeit T_E wieder parallel und die Dephasierung setzt von neuem ein.

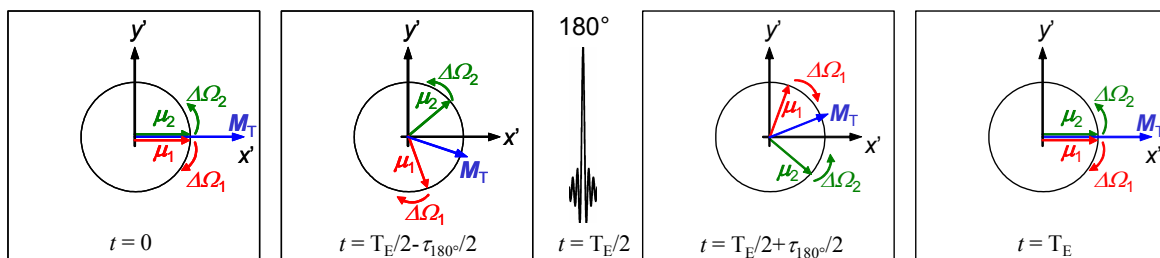


Abbildung 2.2: Illustration eines Spinechos am Beispiel zweier Kernspins.

Illustration eines Spinechos nach Anwendung eines 180° -Impulses am Beispiel zweier Kernspins mit den magnetischen Momenten μ_1 und μ_2 , deren Vektorsumme M_T entspricht. $\Delta\Omega_1$ und $\Delta\Omega_2$ bezeichnen die Abweichungen der Präzessionsgeschwindigkeiten von Ω_0 aufgrund zeitkonstanter Magnetfeldinhomogenitäten und entsprechen den Präzessionsgeschwindigkeiten im rotierenden System

Signalechos können auch ohne die Anwendung eines 180°-Impulses mittels Magnetfeldgradienten erzeugt werden. Räumliche Magnetfeldgradienten $\mathbf{G} = G_x \mathbf{e}_x + G_y \mathbf{e}_y + G_z \mathbf{e}_z$ bezeichnen eine lineare Variation von B_z entlang der \mathbf{G} -Richtung:

$$B_z(\mathbf{r}) = B_0 + \mathbf{r} \cdot \mathbf{G} \quad (2-40)$$

Der temporäre Einsatz eines solchen Gradienten \mathbf{G} verursacht eine kontrollierte Dephasierung der Kernspins eines Voxels. Die Inversion des Vorzeichens von \mathbf{G} zum Zeitpunkt $T_E/2$ bewirkt eine Rephasierung, infolgedessen zur Echozeit T_E ein Gradientenecho entsteht. Der Signalabfall aufgrund kontrollierter Dephasierung mittels Gradienten in Kombination mit $T2^*$ -Einflüssen wird mit einer weiteren Relaxationszeit TG beschrieben.

Das Signal $S(t)$ des freien Induktionsabfalls und einer Abfolge von Spin- bzw. Gradientenechos ist in Abbildung 2.3 dargestellt. Zur Berechnung des Signals muss die Dämpfungsfunktion in (2-39) für den entsprechenden Fall aufgestellt werden.

Freier

Induktionsabfall:

$$R_{FI}(\mathbf{r}, t) = \exp\left(-\frac{t}{T2^*(\mathbf{r})}\right)$$

Spinecho:

$$R_{SE}(\mathbf{r}, t) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{nT_E}{T2(\mathbf{r})} - \frac{t - nT_E}{T2^*(\mathbf{r})}\right), & nT_E \leq t < \frac{2n+1}{2}T_E \\ \exp\left(-\frac{nT_E}{T2(\mathbf{r})} - \frac{T_E}{2T2^*(\mathbf{r})} + \left(t - \frac{2n+1}{2}T_E\right)\left(\frac{1}{T2^*(\mathbf{r})} - \frac{1}{T2(\mathbf{r})}\right)\right), & \frac{2n+1}{2}T_E \leq t < (n+1)T_E \end{cases} \quad (2-41)$$

$$\forall n \in \{0, 1, 2, \dots\}$$

Gradientenecho: Die Dämpfungsfunktion $R_{GE}(\mathbf{r}, t)$ im Falle eines Gradientenechos resultiert aus $R_{SE}(\mathbf{r}, t)$, indem jeweils $T2^*$ durch TG und T2 durch $T2^*$ ersetzt wird.

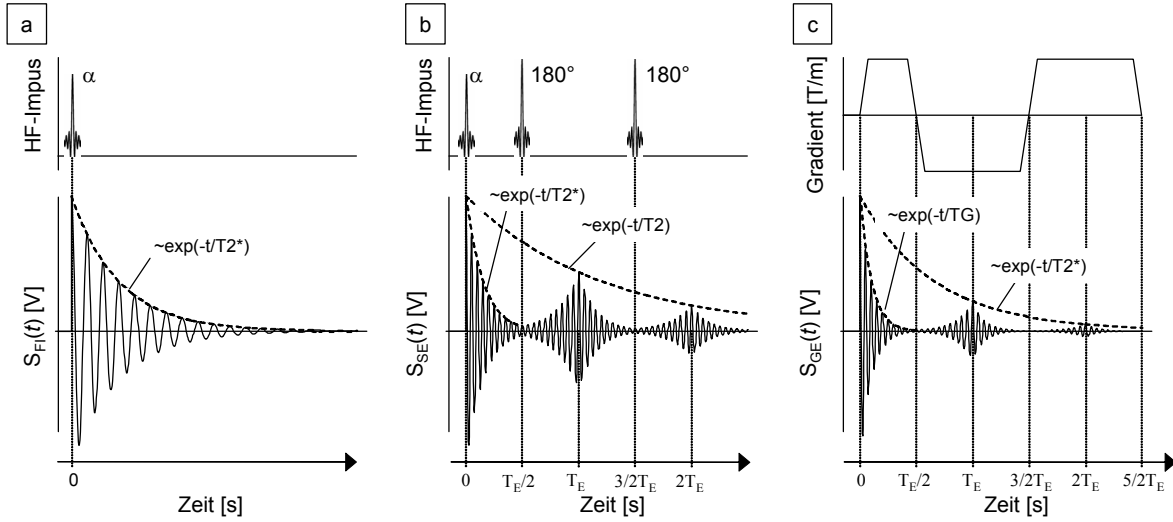


Abbildung 2.3: Das aufgenommene Signal $S(t)$ des freien Induktionsabfalls und einer Abfolge von Spin- bzw. Gradientenechos.

Der Realteil des aufgenommenen Signals $S(t)$ (2–39) nach Anregung der Transversalmagnetisierung durch einen HF-Impuls. **a:** Freier Induktionsabfall. **b:** Spinecho. **c:** Gradientenecho. Die HF-Impulsabfolge (a, b) bzw. der Magnetfeldgradient zur kontrollierten De- und Rephasierung der Spins (c) ist oben illustriert.

Signalechos werden in der MRT beispielsweise während der Signalauslese eingesetzt. In der theoretischen Beschreibung der Ortskodierung (siehe unten) wird die Relaxation von M_T vernachlässigt. Aus diesem Grund wird ein Signalecho zentral ins zeitliche Intervall der Signalauslese gelegt (siehe Abschnitt 3.3).

Ortskodierung

Zur räumlichen Kodierung des Signals werden die oben eingeführten Magnetfeldgradienten \mathbf{G} eingesetzt, die eine lineare Variation von B_z entlang der Richtung des Gradienten bewirken (siehe Gleichung (2–40)). Die in der Ortskodierung verwendeten Magnetfeldgradienten sind räumlich konstant und während ihres Einsatzes stationär.

Schichtselektion:

Der zur Auswahl der Bildebene verwendete Magnetfeldgradient wird als Schichtselektionsgradient \mathbf{G}_S bezeichnet. Nach Einsetzung der Gleichung (2–40) (mit \mathbf{G}_S) in (2–29) ist der Resonanzfall zur Anregung einer Transversalmagnetisierung (siehe oben) wie folgt gegeben:

$$\Omega_1 = \gamma(B_0 + \mathbf{r} \cdot \mathbf{G}_S) \quad (2-42)$$

Die Ebenengleichung der Schicht, in der mittels Synchronisation der Spinphasen \mathbf{M}_T angeregt wird, ergibt sich mittels Umformung der Gleichung (2–42):

$$r \cos \angle(\mathbf{r}, \mathbf{G}_S) = \frac{1}{G_S} \left(\frac{\Omega_1}{\gamma} - B_0 \right) \quad (2-43)$$

Gleichung (2-43) beschreibt eine infinitesimal dünne Bildebene. Die Wahl der Bandbreite H des HF-Impulses bestimmt die Dicke Δr der Schicht, innerhalb der alle Kernspinphasen synchronisiert werden. Da $\Delta \mathbf{r}$ und \mathbf{G}_S parallel verlaufen, folgt aus Gleichung (2-42):

$$\begin{aligned} \Omega_1 + H &= \gamma(B_0 + [\mathbf{r} + \Delta \mathbf{r}] \cdot \mathbf{G}_S) \\ \Leftrightarrow \quad \Delta r &= \frac{H}{\gamma G_S} \end{aligned} \quad (2-44)$$

Ein komplexes Signal $S(t)$ (2-39) kann aufgrund der Rotation von \mathbf{M}_T aufgenommen werden. Im Allgemeinen stellt \mathbf{M}_T eine Funktion des Ortes und der Zeit dar. Beispielsweise steigt M_T mit der Protonendichte und könnte daher als Grundlage des Bildkontrastes eingesetzt werden. Zur räumlichen Zuordnung der in $S(t)$ enthaltenen Anteile von \mathbf{M}_T werden zwei weitere Magnetfeldgradienten \mathbf{G}_P und \mathbf{G}_F eingesetzt, deren Richtungen orthogonal zueinander verlaufen und parallel zur Bildebene angeordnet sind. Die entsprechenden Koordinaten werden nachfolgend mit x_P bzw. mit x_F bezeichnet.

Frequenzkodierung und Phasenkodierung

Im Weiteren wird die Startzeit der Signalaufnahme als Ursprung der Zeitachse ($t = 0$) festgelegt. Vor der Auslese von $S(t)$ erfolgt die temporäre Anwendung des Phasenkodiergradienten (PKG) \mathbf{G}_P in einem Zeitintervall τ_P . Wegen der Ortsabhängigkeit der Larmor-Frequenz Ω (2-28) während der Anwendung des PKG können danach Voxel auf Geraden in x_P -Richtung anhand der Phase der Transversalmagnetisierung unterschieden werden.

$$\Delta \phi(x_P) = \tau_P \gamma G_P x_P \quad (2-45)$$

$\Delta \phi$ symbolisiert einen ortsabhängigen Phasenterm von \mathbf{M}_T aufgrund der Anwendung des PKG. Um eine vollständige Ortskodierung zu erzielen, wird während der Signalaufnahme der Frequenzkodiergradient (FKG) \mathbf{G}_F angewandt. Infolgedessen variiert die Larmor-Frequenz Ω in x_F -Richtung.

$$\Omega(x_F) = \Omega_0 + \Delta \Omega(x_F), \quad (2-46)$$

mit $\Omega_0 = \gamma B_0$ und $\Delta \Omega(x_F) = \gamma G_F x_F$.

Da mit dieser Vorgehensweise jedem Voxel der Bildebene ein $(\Delta\Omega/\Delta\phi)$ -Paar eindeutig zugeordnet ist, kann \mathbf{M}_T mittels inverser 2D-Fourier-Transformation aus $S(t)$ berechnet werden. Die Quellen des komplexen Signals $S(t)$ liegen in einer Schicht, so dass Gleichung (2–39) unter Vernachlässigung der Relaxationseffekte als ein Flächenintegral dargestellt werden kann:

$$S(t) \propto \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} M_T(x_p, x_F) \exp(-i[\phi_0(x_p, x_F) + \Delta\phi(x_p)]) \exp(-i\Delta\Omega(x_F)t) dx_p dx_F \quad (2-47)$$

$$M_T(x_p, x_F) = M_T(x_p, x_F, t = 0)$$

Einsetzen der Gleichungen (2–45) und (2–46) in (2–47) liefert:

$$S(t) \propto \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} M_T(x_p, x_F) \exp(-i\phi_0(x_p, x_F)) \exp(-i[\gamma\tau_p G_p x_p + \gamma G_F x_F t]) dx_p dx_F \quad (2-48)$$

$$\Leftrightarrow S(k_p, k_F) \propto \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} M_T^*(x_p, x_F) \exp(-i2\pi[k_p x_p + k_F x_F]) dx_p dx_F$$

$$k_p = \frac{\gamma G_p \tau_p}{2\pi}, \quad k_F = \frac{\gamma G_F t}{2\pi}$$

Gleichung (2–48) stimmt bis auf einen konstanten Faktor mit der 2D-Fourier-Transformierten (A–6) der Komplex-konjugierten der Transversalmagnetisierung überein (siehe Darstellung von \mathbf{M}_T in der komplexen Ebene gemäß Gleichung (2–36)). Für ein festes k_p entspricht $S(t)$ einer Zeile des zweidimensionalen Spektrums $S(k_p, k_F)$.

Im Experiment wird $S(t)$ in Q äquidistanten Zeitschritten Δt digital aufgenommen.

$$\Rightarrow k_F = \frac{q\gamma G_F \Delta t}{2\pi}, \quad \forall q \in \{0, 1, \dots, Q-1\} \quad (2-49)$$

Die Abtastung aller N Zeilen des Spektrums erfolgt mittels repetitiver Aufnahme des Signals mit unterschiedlichen k_p . Die k_p -Variation wird anhand einer äquidistanten Erhöhung ΔG_p des PKG durchgeführt.

$$G_p = n\Delta G_p, \quad \forall n \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (2-50)$$

Aufgrund der diskreten Datenakquisition gelten für $S(k_p, k_F)$ die Gleichungen der diskreten 2D-Fourier-Transformation (A–11) und (A–12).

$$S_{\text{nq}} = S(n\Delta k_{\text{p}}, q\Delta k_{\text{f}}) \propto DFT\left\{\left(\mathbf{M}_{\text{T}}^*\right)_{\text{jl}}\right\} \quad (2-51)$$

$$\Delta k_{\text{p}} = \frac{\gamma\tau_{\text{p}}\Delta G_{\text{p}}}{2\pi} = \frac{1}{N\Delta x_{\text{p}}}, \quad \Delta k_{\text{f}} = \frac{\gamma G_{\text{f}}\Delta t}{2\pi} = \frac{1}{Q\Delta x_{\text{f}}}$$

S_{nq} wird als Signal im k -Raum bezeichnet und entspricht den Spektralwerten der Wellenzahlvektoren $\mathbf{k} = (n\Delta k_{\text{p}}, q\Delta k_{\text{f}})$. $(\mathbf{M}_{\text{T}}^*)_{\text{jl}} = \mathbf{M}_{\text{T}}^*(j\Delta x_{\text{p}}, l\Delta x_{\text{f}})$ stellt das zugehörige Signal im Ortsraum dar und kann bis auf einen räumlich konstanten Faktor mittels einer diskreten, inversen Fourier-Transformation des Signals bestimmt werden. Dabei hängt die räumliche Auflösung vom gyromagnetischen Verhältnis γ , von den Digitalisierungsintervallen der Zeit Δt und des PKG ΔG_{p} , von den Anzahlen N und Q der aufgenommen Zeilen und Spalten des k -Raums sowie von der Dauer τ_{p} des PKG und der Stärke G_{f} des FKG ab, wie anhand einer Umformung der Gleichung (2-51) deutlich wird:

$$\Delta x_{\text{p}} = \frac{2\pi}{N\gamma\tau_{\text{p}}\Delta G_{\text{p}}}, \quad \Delta x_{\text{f}} = \frac{2\pi}{Q\gamma G_{\text{f}}\Delta t} \quad (2-52)$$

2.2.2 Bewegungskodierung

In Abschnitt 2.2.1 wurde ausgeführt, wie der Einsatz stationärer Magnetfeldgradienten eine räumliche Zuordnung der Quellen des komplexen Signals $S(t)$ (2-39) ermöglicht. In ähnlicher Weise wird vor der Signalaufnahme ein oszillierender Magnetfeldgradient eingesetzt, um mechanische Schwingungen zu kodieren. Dieser Gradient \mathbf{G}_{B} wird als Bewegungskodiergradient (BKG) bezeichnet und kann wahlweise vor oder nach dem PKG angewandt werden. Der zu einem festen Zeitpunkt räumlich konstante BKG bewirkt eine lineare Variation von B_z entlang seiner Richtung (siehe Gleichung (2-40)). Das Prinzip der Bewegungskodierung wird anhand eines BKG dargelegt, der durch eine harmonische Funktion der Zeit beschrieben wird.

$$\mathbf{G}_{\text{B}}(t) = G_0 \sin(\omega_{\text{B}}t + \Theta_{\text{B}}) \mathbf{e}_{\text{B}} \quad (2-53)$$

ω_{B} , G_0 und Θ_{B} bezeichnen die Kreisfrequenz, die Amplitude bzw. die Anfangsphase des BKG. \mathbf{e}_{B} stellt den Einheitsvektor in Richtung des BKG dar. In der Praxis werden auch andere oszillierende, bipolare Gradienten eingesetzt, beispielsweise mit einer Trapezform [37]. Die im Weiteren dargelegten Zusammenhänge gelten aber unabhängig von der Form des BKG, auch wenn die abgeleiteten Skalierungsfaktoren (siehe Gleichung (2-60)) sich unterscheiden.

Die Vibration $\mathbf{u}(t)$ eines Voxels mit der Ruhelage \mathbf{r}_0 kann als Überlagerung N harmonischer Schwingungen mit den Kreisfrequenzen ω_n , Amplituden Y_n und Anfangsphasen Θ_n dargestellt werden:

$$\mathbf{u}(t) = \sum_{n=1}^N Y_n \sin(\omega_n t + \Theta_n) \mathbf{e}_U \quad (2-54)$$

\mathbf{e}_U symbolisiert den Einheitsvektor in Richtung der mechanischen Auslenkung. Die im Voxel enthaltenen Protonen führen ebenfalls eine mechanische Bewegung gemäß Gleichung (2-54) aus, so dass während der Anwendung des BKG die Larmor-Frequenz Ω eine zeitabhängige Funktion darstellt. Es folgt mit den Gleichungen (2-28), (2-40), (2-53) und (2-54):

$$\begin{aligned} \Omega(t) &= \gamma B_z(t) = \gamma [B_0 + (\mathbf{r}_0 + \mathbf{u}(t)) \cdot \mathbf{G}_B(t)] \\ &= \gamma \left[B_0 + \mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{e}_B G_0 \sin(\omega_B t + \Theta_B) + G_0 \cos(\kappa) \sum_{n=1}^N Y_n \sin(\omega_n t + \Theta_n) \sin(\omega_B t + \Theta_B) \right] \end{aligned} \quad (2-55)$$

$\cos(\kappa) = \mathbf{e}_U \cdot \mathbf{e}_B$ entspricht der Projektion von \mathbf{e}_U auf \mathbf{e}_B . Folglich haben mechanische Vibrationsanteile senkrecht zum BKG keinen Einfluss auf Ω , sondern nur solche parallel zu \mathbf{e}_B . Die Phase ϕ_0 in Gleichungen (2-48) kann unter Verwendung der projizierten Amplituden $Y_n = Y_n \cos(\kappa)$ als Funktion der Startzeit t des BKG mit der Anwendungsdauer τ_B dargestellt werden:

$$\begin{aligned} \phi_0(t) &= \mathcal{G} + \int_t^{t+\tau_B} \Omega(t') dt' \\ &= \mathcal{G} + \gamma G_0 \int_t^{t+\tau_B} \sin(\omega_B t' + \Theta_B) dt' \mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{e}_B + \gamma G_0 \sum_{n=1}^N Y_n \int_t^{t+\tau_B} \sin(\omega_n t' + \Theta_n) \sin(\omega_B t' + \Theta_B) dt' \end{aligned} \quad (2-56)$$

\mathcal{G} bezeichnet ortsabhängige Anteile von ϕ_0 , die nicht der BKG beisteuert. Diese Anteile haben beispielsweise in Imperfektionen des Hauptfeldes oder in der Bewegung des Voxels während des Einsatzes des PKG und des FKG ihre Ursache. In der Praxis entspricht τ_B einem Vielfachen der Periode des BKG. In diesem Fall kann Gleichung (2-56) vereinfacht dargestellt werden:

$$\begin{aligned} \phi_0(t) &= \mathcal{G} + \gamma G_0 \sum_{n=1}^N Y_n \int_t^{t+\tau_B} \sin(\omega_n t' + \Theta_n) \sin(\omega_B t' + \Theta_B) dt' \\ \forall \tau_B &= \frac{2\pi q}{\omega_B}, \text{ mit } q \in \{1, 2, 3, \dots\} \end{aligned} \quad (2-57)$$

$\phi_0(t)$ kann mittels einer inversen Fourier-Transformation des komplexen Signals $S(t)$ bestimmt werden (siehe Abschnitt 2.2.1). Wenn dieses in zwei Experimenten durchgeführt wird, die sich allein darin unterscheiden, dass die verwendeten BKG ein entgegengesetztes Vorzeichen besitzen, kann eine Phasendifferenz ϕ definiert werden, die unabhängig von \mathcal{G} ist.

$$\begin{aligned}
\phi(t) &= \phi_0^+(t) - \phi_0^-(t) \\
&= \mathcal{G} + \gamma G_0 \sum_{n=1}^N Y_n \int_t^{t+\tau_B} \sin(\omega_n t' + \Theta_n) \sin(\omega_B t' + \Theta_B) dt' \\
&\quad - \left(\mathcal{G} - \gamma G_0 \sum_{n=1}^N Y_n \int_t^{t+\tau_B} \sin(\omega_n t' + \Theta_n) \sin(\omega_B t' + \Theta_B) dt' \right) \\
&\Leftrightarrow \phi(t) = 2\gamma G_0 \sum_{n=1}^N Y_n \int_t^{t+\tau_B} \sin(\omega_n t' + \Theta_n) \sin(\omega_B t' + \Theta_B) dt'
\end{aligned} \tag{2-58}$$

Aus technischen Gründen können Magnetfeldgradienten nicht ohne Zeitverzögerung eingesetzt werden. Daher muss der BKG zu seiner Startzeit t die Phase 0 haben $\rightarrow \Theta_B = -\omega_B t$. In diesem Spezialfall gilt:

$$\begin{aligned}
\phi(t) &= 2\gamma G_0 \sum_{n=1}^N Y_n \int_t^{t+\frac{2\pi q}{\omega_B}} \sin(\omega_n t' + \Theta_n) \sin(\omega_B (t' - t)) dt' = \sum_{n=1}^N \phi_n(t) \tag{2-59} \\
\phi_n(t) &= \begin{cases} \phi_n^0 \sin\left(\omega_n t + \Theta_n + \frac{\pi}{2}\right), & \phi_n^0 = 2\gamma G_0 \pi \frac{q Y_n}{\omega_n}, & \omega_n = \omega_B \\ \phi_n^0 \sin\left(\omega_n t + \Theta_n + \Xi + \frac{\pi}{2}\right), & \phi_n^0 = 4\gamma G_0 \frac{\omega_B Y_n \sin(\Xi)}{\omega_n^2 - \omega_B^2}, & \omega_n \neq \omega_B \end{cases} \\
\text{mit } \Xi &= q\pi \frac{\omega_n}{\omega_B}
\end{aligned}$$

Eine Gegenüberstellung der Gleichungen (2-54) und (2-59) liefert, dass es einen Zusammenhang zwischen $\phi_n(t)$ und den Summanden gleicher Frequenz ω_n in $\mathbf{u}(t)$ gibt. ϕ_n weist eine Phasenverschiebung $\Delta\Theta_n$ gegenüber der entsprechenden harmonischen Vibration auf und die jeweiligen Amplituden stehen über die Skalierungsfaktoren ξ_n zueinander in Beziehung:

$$\xi_n = \frac{\phi_n^0}{Y_n} = \begin{cases} \frac{2\pi\gamma G_0 q}{\omega_n} \\ \frac{4\gamma G_0 \sin(\Xi)\omega_B}{\omega_n^2 - \omega_B^2} \end{cases}, \quad \Delta\Theta_n = \begin{cases} \frac{\pi}{2}, & \omega_n = \omega_B \\ \frac{\pi}{2} + \Xi, & \omega_n \neq \omega_B \end{cases} \quad (2-60)$$

Die Bestimmung des Vibrationsspektrums erfordert eine zeitliche Auflösung von ϕ hinsichtlich der Startzeit t des BKG. $\phi(t)$ kann dann mittels einer Fourier-Transformation (A-1) in seine Frequenzanteile $\phi(\omega)$ zerlegt werden. Das Spektrum der mechanischen Vibration $U(\omega)$ lässt sich aus den so berechneten Komponenten mittels Gleichung (2-60) bestimmen. In der Praxis wird $\phi(t)$ an J Stützstellen $j\Delta t, j \in \{0, 1, \dots, J-1\}$, aufgenommen (siehe Abschnitt 3.3), so dass eine diskrete Fourier-Transformation (A-8) durchgeführt wird. Dabei muss das Abtastintervall Δt so gewählt werden, dass das Nyquist-Theorem (A-10) erfüllt wird.

$$\omega_n < \frac{\pi}{\Delta t}, \quad \forall n \in \{1, 2, \dots, N\} \quad (2-61)$$

Außerdem muss beachtet werden, dass alle Vibrationsfrequenzen ω_n ein Vielfaches des Frequenz-Inkrement $\Delta\omega$ darstellen. Mit Gleichung (A-9) folgt:

$$\begin{aligned} \omega_n &= q\Delta\omega, \quad \forall n \in \{1, 2, \dots, N\} \quad \text{mit einem } q \in \{1, 2, 3, \dots\} \\ \Delta\omega &= \frac{2\pi}{J\Delta t} \end{aligned} \quad (2-62)$$

Die zur Berechnung der Fourier-Komponenten erforderliche Gleichung (2-59) ist ortsunabhängig und besitzt somit für alle Voxel Gültigkeit. Daher ermöglicht die Bewegungskodierung in Kombination mit der in Abschnitt 2.2.1 vorgestellten Ortskodierung die parallele Aufnahme mechanischer Schwingungen unterschiedlicher Voxel einer Bildebene, wobei eine räumlich aufgelöste Darstellung von (2-59) als Phasendifferenzbild $\phi(\mathbf{r}, t)$ bezeichnet wird.

2.3 Anatomisch-physiologische Grundlagen

Leber

Die Leber ist die größte Drüse des menschlichen Körpers und besitzt zahlreiche physiologische Funktionen wie beispielsweise den Abbau stoffwechselfremder und stoffwechseleigener Substanzen sowie die Regulierung des Immunsystems [76]. Sie liegt im Oberbauch, größtenteils unterhalb des rechten Rippenbogens und wiegt beim Erwachsenen 1.5 kg-2.0 kg. Normales Lebergewebe besteht aus zahlreichen 1–2 mm großen Leberläppchen, in deren Zentrum sich eine Zentralvene befindet. Die Portalfelder sind am Rand der Leberläppchen gelegen und enthalten jeweils einen Ast der Pfortader und der Leberarterie sowie den kleinen Gallengang.

Die Leberfibrose ist durch eine pathologische Bindegewebsvermehrung gekennzeichnet. Dies führt zu einer Veränderung der Leberarchitektur und schließlich zu einer Erhöhung des Pfortaderdrucks, wodurch die physiologischen Funktionen der Leber beeinträchtigt werden. Die Leberfibrose wird histopathologisch je nach zugrunde liegender Ursache (viral, toxisch, autoimmun, etc.) in vier bis sechs Stadien eingestuft, bei viraler Genese meist nach der METAVIR-Skala [77]. Wie in Abbildung 2.4 dargestellt, ist der METAVIR-Grad F1 durch eine Entzündung der Portalfelder gekennzeichnet. Mit fortschreitender Krankheit entstehen zwischen den Portalfeldern und der Zentralvene Bindegewebsfasern, die als Septen bezeichnet werden (F2). Im weiteren Verlauf vermehren und vergrößern sich die Septen und durchdringen auch die Leberzellbalken (F3). Bei der Leberzirrhose (F4) liegt schließlich eine komplette Zerstörung der Leberarchitektur vor.

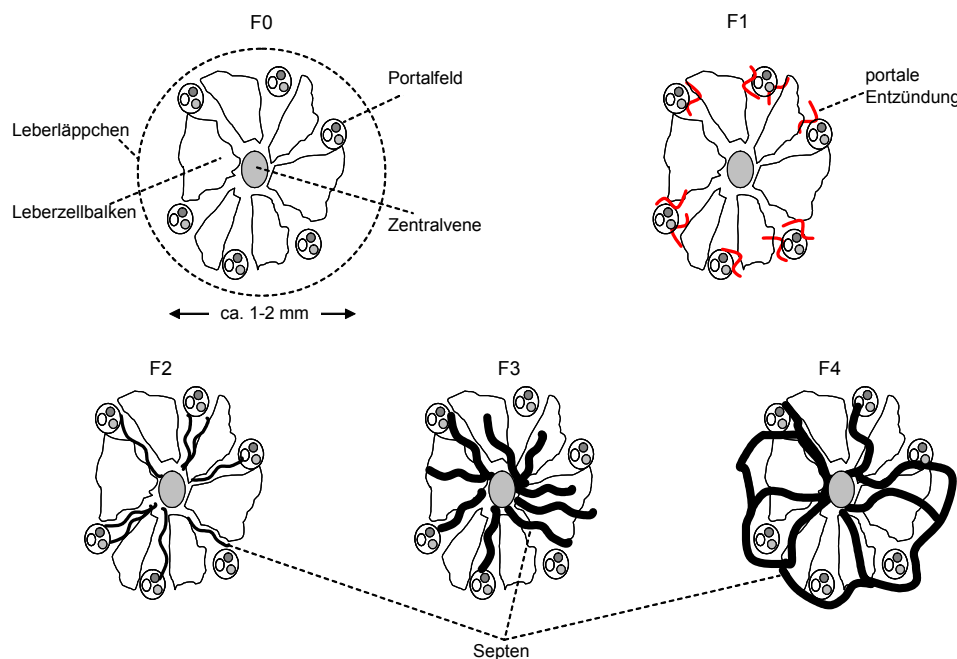


Abbildung 2.4: Stadieneinteilung der Leberfibrose nach der METAVIR-Skala.

Stadieneinteilung der Leberfibrose nach der METAVIR-Skala. F0: normales Lebergewebe. F1: Portale Fibrose ohne Septen. F2: Portale Fibrose mit wenigen Septen. F3: Multiple Septen. F4: Zirrhose.

Gehirn

Das Gehirn bildet die zentrale Schaltstation der nervalen Aktivität und ist geschützt und Flüssigkeits- bzw. Liquor-gelagert im knöchernen Schädel gelegen [76]. Das Gehirn erwachsener Männer hat ein Gewicht von 1.3 kg-1.6 kg, das erwachsener Frauen von 1.2 kg-1.4 kg. Es besteht hauptsächlich aus zwei Zelltypen: Die Neuronen oder Nervenzellen empfangen, verarbeiten und leiten nervöse Erregungen weiter. Um eine schnelle Übertragung der Information mittels Aktionspotentialen über die Nervenfortsätze oder Axone zu ermöglichen, sind diese vom zweiten Zelltyp, den Oligodendrozyten ummantelt. Die Oligodendrozyten bilden mit ihren zellulären Fortsätzen ein Stützgerüst für die Neuronen und gewährleisten ihre gegenseitige elektrische Isolation. Morphologisch unterteilt man das Gehirn in eine graue Substanz und eine weiße Substanz. Während die innen liegende weiße Substanz in erster Linie aus myelinisierten Nervenfasern besteht, ist die graue Substanz hauptsächlich aus Nervenzellkörpern aufgebaut, die sich vornehmlich in der Hirnrinde befinden. Allgemein akzeptiert ist eine signifikante Abnahme des Gewichts und des Volumens des normalen, alternden Gehirns [78, 79]. Diese Atrophie hat ihre Ursache vor allem in einer neuronalen Degeneration.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die häufig bereits in der frühen Jugend auftritt und in deren Folge Sinneswahrnehmung und Motorik bis hin zur Lähmung eingeschränkt werden können. Sie ist neben den entzündlichen Prozessen von einer neurodegenerativen Komponente begleitet, so dass bereits frühzeitig eine globale Hirnatrophie auftreten kann [80].

3 Methoden

3.1 Versuchsaufbau

Abbildung 3.1 zeigt die Komponenten eines typischen MRE-Experiments. Die bewegungssensitive Aufnahmetechnik startet mittels eines TTL-Impulses den Wellengenerator, der über einen Audioverstärker mit dem Vibrationsgenerator verbunden ist. Schwingungen einer Lautsprechermembran werden mittels einer starren Teleskopstange zur Untersuchungsperson überführt, wobei der Mechanismus der Einkopplung der mechanischen Energie von der zu untersuchenden Körperregion abhängt. Die Scherwellen im Körper werden über das Phasensignal der Transversalmagnetisierung orts aufgelöst kodiert und aufgenommen (siehe Abschnitt 2.2).

3.2 Mechanische Anregung

Als mechanische Anregungseinheit wird ein Lautsprecher verwendet, dessen Membran über ein Gummigelenk mit dem Übertragungsgestänge gekoppelt ist (siehe Abbildung 3.2). Das Gelenk ermöglicht die Neigung des Gestänges innerhalb eines Kreiskegels mit einem Winkel von ca. 20°. In der Leber-MRE wird ein kugelförmiger Aufsatz, unterhalb des rechten Rippenbogens des Probanden platziert, zur Gestänge-Körper-Kopplung verwendet. In der Gehirn-MRE wird die Übertragungsstange mit einer Wippe verbunden, die dem Kopf der Untersuchungsperson eine Kipp-Bewegung um die Transversalachse („Nick-Bewegung“) aufzwingt. Die Vorgehensweise zur Einkopplung der mechanischen Energie in Leber und Gehirn ist in Abbildung 3.3 illustriert.

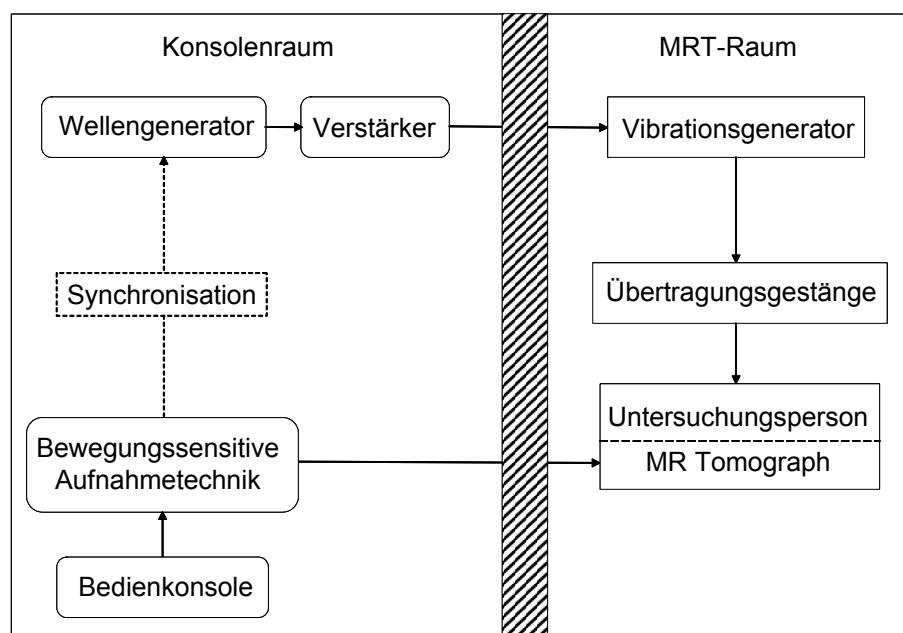


Abbildung 3.1: Versuchsanordnung in MRE-Experimenten.

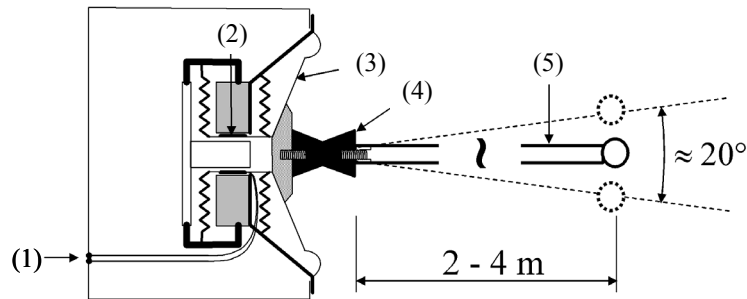


Abbildung 3.2: Die akustomechanische Anregungseinheit mit ihren wichtigsten Komponenten.

Die akustomechanische Anregungseinheit bestehend aus einem Lautsprecher und einem ausziehbaren Gestänge zur Energieübertragung mit ihren wichtigsten Komponenten. Dargestellt sind der Signaleingang (1), die Schwingspule (2), die Lautsprechermembran (3), das Gummigelenk (4) und das teleskopartige Übertragungsgestänge (5). Aus [37].

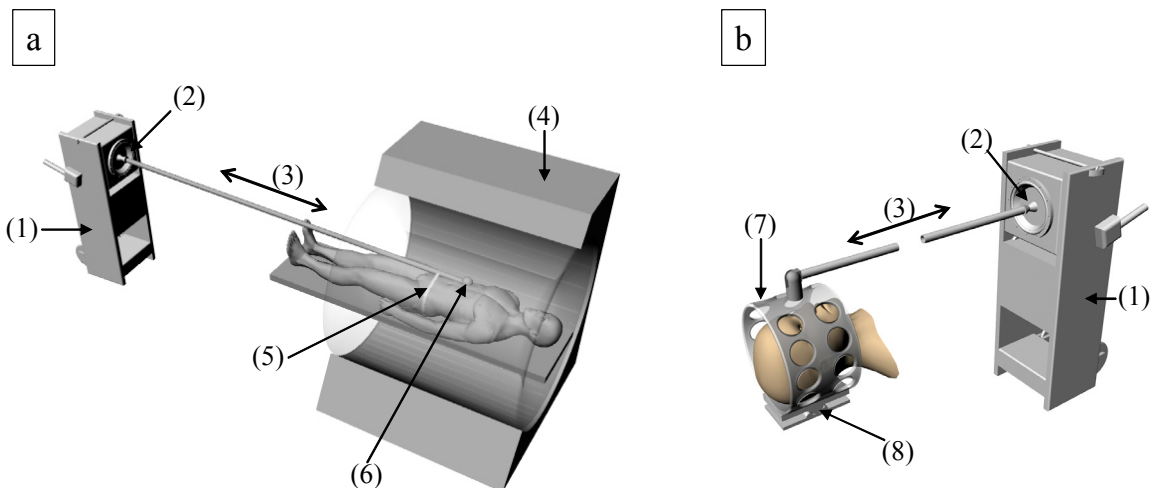


Abbildung 3.3: Einkopplung der mechanischen Vibrationen in die Untersuchungspersonen in der Leber- und in der Gehirn-MRE.

Einkopplung der mechanischen Vibrationen in die Untersuchungsperson in der Leber- (a, aus [37]) und in der Gehirn-MRE (b, aus [47]): In beiden Fällen wird der Proband so positioniert, dass sich das zu untersuchende Organ zentral im Tomographen befindet. Die Entfernung zwischen Schallerzeuger und Tomograph beträgt jeweils ca. 2.5 m. Die entsprechenden Ziffern bezeichnen den Schallerzeuger (1), die Lautsprechermembran (2), die Schwingrichtung des Übertragungsgestänges (3), den verwendeten 1.5 T MR Tomographen [Siemens Medical Solutions, Erlangen] (4), das Befestigungsband (5) und den kugelförmigen Aufsatz des Übertragungsgestänges mit einem Radius von 2 cm in der Leber-MRE (6) sowie die Kopfwippe (7) mit ihrer Drehachse (8) in der Gehirn-MRE.

3.3 Aufnahmetechniken

Zur Einführung einzelner Komponenten der MRE-Bildaufnahme wird zunächst der Grundaufbau am Beispiel einer Spinecho-Aufnahmetechnik erläutert, bevor in den weiteren Abschnitten die in dieser Arbeit verwendeten steady-state Technik und SE-EPI Technik vorgestellt werden.

3.3.1 Grundaufbau einer Aufnahmetechnik

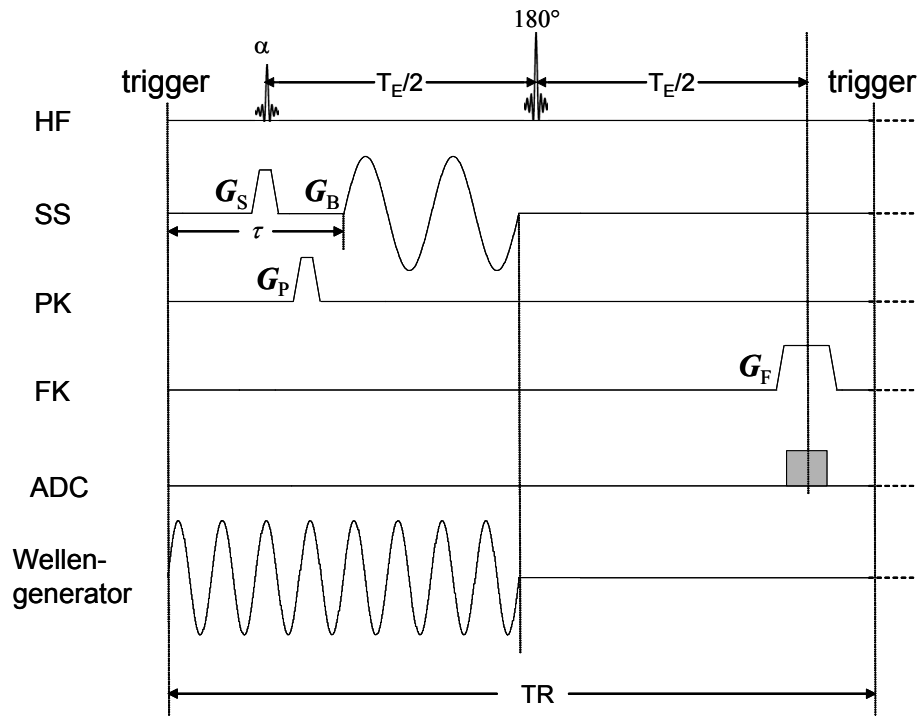


Abbildung 3.4: Sequenzschema der Spinecho-Aufnahmetechnik.

Zeitliche Entwicklung und Synchronisation der Hochfrequenz-Impulse (HF), der Magnetfeldgradienten in Richtung der Schichtselektion (SS), der Phasenkodierung (PK) und der Frequenzkodierung (FK) sowie der Signalaufnahme mit einem Analog-Digital-Wandler (ADC) und des Wellengenerator-Signals am Beispiel einer Spinecho-Aufnahmetechnik mit Bewegungskodierung in SS-Richtung.

Der grundlegende Aufbau einer MRE-Aufnahmetechnik ist in Abbildung 3.4 mit den in Abschnitt 2.2 eingeführten Magnetfeldgradienten und HF-Impulsen dargestellt. Ein Triggersignal löst das Wellengeneratorsignal aus und startet die Abfolge der Aufnahme. Die mechanische Anregung hat in allen Aufnahmen mindestens bis zum Ende des Bewegungskodiergradienten Bestand. Der BKG, welcher vor oder nach dem PKG angewandt werden kann, und der Schichtselektionsgradient verlaufen in dieser Arbeit stets parallel, um Bewegungen senkrecht zur Bildebene zu kodieren. Zur Aufnahme der mit G_P ausgewählten k -Raumzeile werden synchron der FKG und der Analog-Digital-Wandler (ADC) zur Zeit des Signalechos eingeschaltet. Die in Abbildung 3.4 beschriebene Abfolge muss für jede k -Raumzeile mit dem entsprechenden PKG wiederholt werden. Der Zeitraum zwischen zwei solchen Aufnahmen wird Repetitionszeit genannt und mit TR bezeichnet. Zur Berechnung eines

Phasendifferenzbildes $\phi(\mathbf{r})$ wird anschließend ein zweites Bild unter Anwendung eines invertierten BKG aufgenommen. Mehrere Phasendifferenzbilder $\phi(\mathbf{r}, t)$ werden zur Beobachtung der Wellenpropagation aufgezeichnet, wobei das Zeitintervall τ zwischen dem Beginn der mechanischen Anregung und dem Start des BKG jeweils um ein Inkrement Δt verringert wird.

3.3.2 Einzelfrequenz-MRE auf der Grundlage fraktionierter Bewegungskodierung

Aufgrund der T2-Signalrelaxation muss eine hinreichend kurze Echozeit T_E gewählt werden. In der klassischen MRE, in der die mechanische Anregung und der BKG die gleiche Frequenz besitzen, bestimmt das maximal zulässige T_E ein unteres Limit der Vibrationsfrequenz f . Diese Einschränkung erfordert die Anregung höherer Vibrationsfrequenzen, deren vergleichsweise starke Dämpfungen einen Nachteil bedeuten. Aus diesem Grund wurden fraktionierte MRE-Techniken entwickelt [81, 82], um weniger stark gedämpfte, mechanische Vibrationen mit Periodendauern größer als T_E aufzeichnen zu können.

In allen Untersuchungen mit Einzelfrequenzanregung wird die in Abbildung 3.5 illustrierte „balanced steady-state free precession“ (bSSFP)-Aufnahmetechnik mit balancierten Gradienten innerhalb einer kurzen Repetitionszeit TR und mit alternierenden HF-Impulsen verwendet [83]. Die Periode der mechanischen Anregung stellt ein Vielfaches von TR dar ($nTR = f^{-1}$, $n \in \{1, 2, \dots\}$), so dass keine Störungen der Phasenkodierung aufgrund der Bewegungskodierung auftreten. Die Experimente werden mit den folgenden Aufnahmeparametern durchgeführt: Schichtdicke = 10 mm; Bildgröße FoV = 300 mm x 300 mm; Auflösung = 128 x 128 Voxel; TR = 9.8 ms; Anzahl der BKG-Zyklen = 1; BKG-Frequenz $f_B = 150$ Hz. Die Gradientenstärke wird in Abhängigkeit der ins Organ eingeführten Wellenenergie in jeder Untersuchung individuell angepasst ($15 \text{ mT/m} \leq G_0 \leq 35 \text{ mT/m}$). Unter Verwendung dieser Aufnahmeparameter werden MRE-Untersuchungen mit mechanischen Frequenzen $f_1 = 25.5$ Hz und $f_2 = 51.0$ Hz durchgeführt. Diese Einstellungen entsprechen den in Abbildung 3.5 skizzierten Spezialfällen. Der Einsatz des kurzen BKG ermöglicht eine Breitband-Bewegungskodierung, wie anhand der Skalierungsfaktoren (2–60) $\xi_1 = 2.6 \cdot 10^4 \text{ rad/m}$ bzw. $\xi_2 = 5.0 \cdot 10^4 \text{ rad/m}$ (berechnet mit $G_0 = 35 \text{ mT/m}$) deutlich wird. Zur Erfassung der Wellenpropagation werden 20 Phasendifferenzbilder mit einer jeweiligen Verringerung des Zeitintervalls τ um $\Delta t_1 = 1960 \text{ } \mu\text{s}$ bzw. $\Delta t_2 = 980 \text{ } \mu\text{s}$ aufgezeichnet. Die reine Messzeit beträgt in beiden Fällen 66 s und wird in vier Atempausen unterteilt, so dass die Untersuchungsdauer etwa 2 min beträgt.

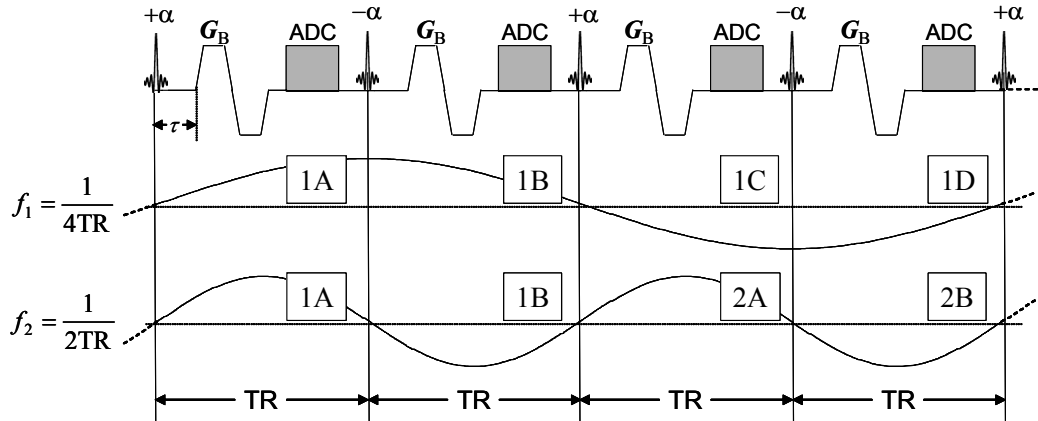


Abbildung 3.5: Sequenzschema der fraktionierten steady-state MRE.

Synchronisation der Bewegungskodierung und der Datenaufnahme mit der mechanischen Anregung in Abhängigkeit der Vibrationsfrequenzen f_1 und f_2 in der fraktionierten steady-state MRE. Die Vibrationsperioden entsprechen Vielfachen von TR, um Interferenzen zwischen der Bewegungsphase und der Bildaufnahme zu verhindern. Die Ziffern (1, 2) und Buchstaben (A, B, C, D) innerhalb eines TR stehen jeweils für die k -Raumzeilen und für die entsprechenden mechanischen Wellenphasen.

3.3.3 Mehrfrequenz-MRE auf der Grundlage der SE-EPI Aufnahmetechnik

Bei allen Mehrfrequenzuntersuchungen in dieser Arbeit wird die in Abbildung 3.6 skizzierte SE-EPI Aufnahmetechnik [45] verwendet, in der die Aufzeichnung eines Phasenbildes während nur einer TR-Periode erfolgt. Nach Einsatz des BKG und Anwendung eines 180° -Impluses wird der gesamte k -Raum mittels einer alternierenden Anwendung des PKG und des FKG ausgelesen, wobei die zeitliche Mitte der Aufnahme mit dem Zeitpunkt des Echos übereinstimmt und die Polung des FKG sukzessive invertiert wird. Mit dieser Vorgehensweise werden die Zeilen des k -Raums abwechselnd von links nach rechts und von rechts nach links aufgenommen, wie in Abbildung 3.7 dargestellt.

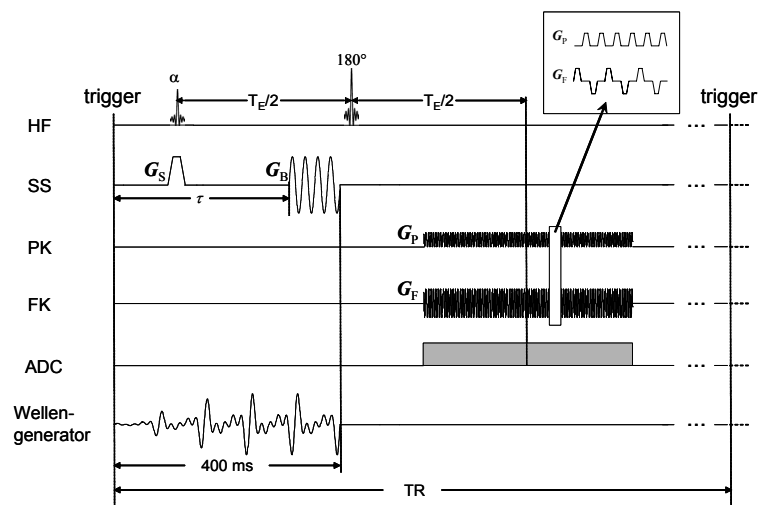


Abbildung 3.6: Sequenzschema der SE-EPI Aufnahmetechnik.

Die in den MRE-Untersuchungen mit Mehrfrequenzanregung verwendete SE-EPI Aufnahmetechnik am Beispiel der Gehirnuntersuchungen mit vier Zyklen des BKG und der mechanischen Mehrfrequenzanregung (siehe Text).

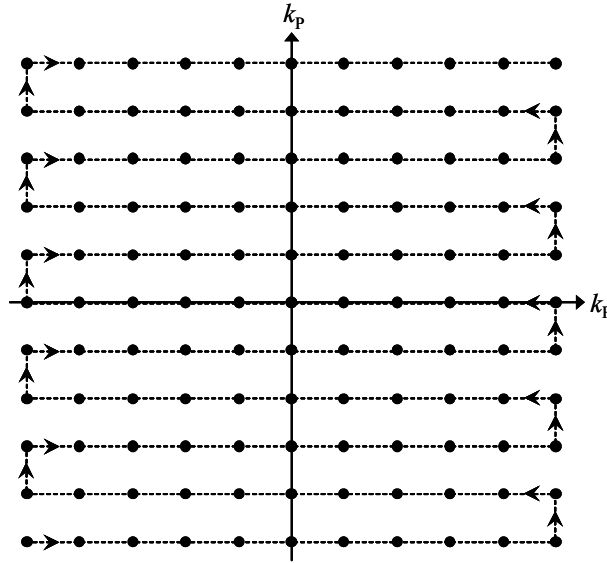


Abbildung 3.7: Aufnahme des k -Raums mittels SE-EPI Aufnahmetechnik innerhalb eines TR.

Aufnahme des k -Raums mittels SE-EPI Aufnahmetechnik innerhalb eines TR. Die Umpolung des FKG nach jeder Anwendung des PKG (siehe Abbildung 3.6) bewirkt eine Abtastung benachbarter Zeilen in entgegengesetzter Richtung.

Das mechanische Anregungssignal resultiert aus einer Überlagerung harmonischer Vibrationen der Frequenzen 25 Hz, 37.5 Hz, 50 Hz und 62.5 Hz. Die Anregungsdauer beträgt 400 ms, wobei die Signalamplitude in den ersten 200 ms linear ansteigt (siehe Abbildung 3.6), um die Anregung transienter Wellen zu vermeiden. In den Gehirnuntersuchungen werden alle vier Harmonischen mit gleicher Amplitude angeregt, während in den Leberuntersuchungen die Anregungsamplitude jeder höheren Harmonischen verdoppelt wird (siehe Tabelle 3.1). Transversale Schichten in einem zentralen Bereich des Organs werden selektiert (siehe Abschnitt 3.5) und der BKG wird in SS-Richtung mit individuell angepasster Amplitude G_0 angewandt ($15 \text{ mT/m} \leq G_0 \leq 35 \text{ mT/m}$). Die weiteren Aufnahmekenngrößen sind in Tabelle 3.2 aufgeführt und die entsprechenden Skalierungsfaktoren ξ sind in Tabelle 3.1 angegeben. In den Skalierungsfaktoren liegt die Wahl der mechanischen Anregungsamplituden begründet. Aufgrund zunehmender Wellendämpfung mit der Frequenz ist es ratsam, höhere Anregungsfrequenzen verstärkt ins Gewebe einzubringen. Dieser Effekt ist in den Gehirnuntersuchungen weniger relevant als in den Leberuntersuchungen, da ξ unter Verwendung eines 4-Zyklen BKG mit $f_B = 60 \text{ Hz}$ zu einer überproportionalen Gewichtung der Vibrationen im selben Frequenzbereich führt (siehe Tabelle 3.1). Es werden 40 Phasendifferenzbilder aufgenommen, in denen τ sukzessive um $\Delta t = 2 \text{ ms}$ verringert wird. Aufgrund dieser zeitlichen Zyklisierung entsprechen die Stützstellen der diskreten Fourier-Transformierten von ϕ den verwendeten, mechanischen Anregungsfrequenzen. Die Untersuchungsdauer beträgt 40 s (unterteilt in zwei Atempausen) in den Leberuntersuchungen und 4 min in den Gehirnuntersuchungen.

Tabelle 3.1: Skalierungsfaktoren ξ (2–60) und Amplitudenverhältnis \check{Y} der harmonischen Vibrationen relativ zur 25 Hz-Vibration in den Untersuchungen mit Mehrfrequenzanregung.

	Leber				Gehirn			
f [Hz]	25.0	37.5	50.0	62.5	25.0	37.5	50.0	62.5
ξ [10^5 rad/m]	1.6	1.9	1.9	1.5	1.0	1.6	2.8	5.8
\check{Y}	1	2	4	8	1	1	1	1

Tabelle 3.2: Kenngrößen der SE-EPI Aufnahmetechnik mit Mehrfrequenzanregung. f_B : Frequenz des BKG; FoV: Bildgröße; TR: Repetitionszeit.

	Anzahl der BKG-Zyklen	f_B [Hz]	Schichtdicke [mm]	FoV [mm]	Auflösung	TR [ms]
Leber	1	50	10	300	128 x 64	500
Gehirn	4	60	6	192 - 220	128 x 128	3000

3.4 Datenauswertung

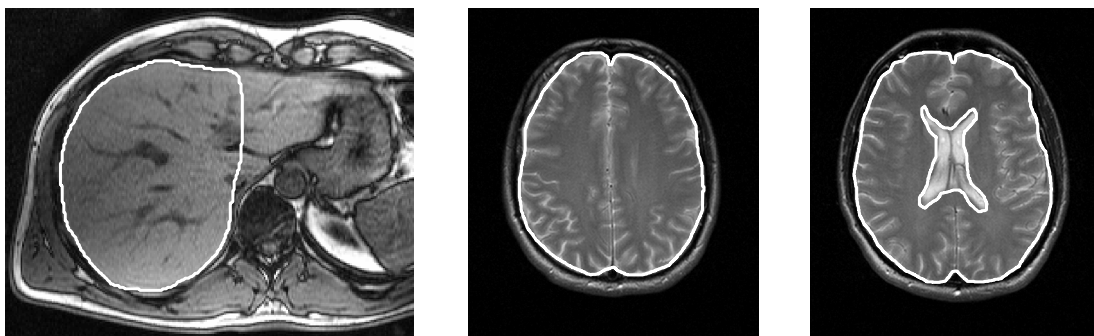


Abbildung 3.8: Beispiele der manuellen Segmentierung der Leber und des Gehirns.

Beispiele der manuellen Segmentierung der Leber (links) und des Gehirns in einer Schicht ohne (mittig) und mit Ventrikel (rechts). Die Segmentierungsbereiche sind mit weißen Linien eingegrenzt.

Zunächst wird die zu untersuchende Region manuell segmentiert. Wie in Abbildung 3.8 illustriert, werden störanfällige Regionen, beispielsweise der rechte Leberlappen oder größere, mit Flüssigkeit

gefüllte Hohlräume im Gehirn (Ventrikel), ausgegrenzt. Die weiteren Ablaufschritte der Datenauswertung sind in Abbildung 3.9 illustriert. Die experimentellen Phasendifferenzbilder enthalten Sprünge, wenn die mittels BKG kodierte Phase den Wert $\pm 2\pi$ überschreitet. Aus diesem Grund wird $\phi(\mathbf{r}, t)$ hinsichtlich der Phasensprünge unter Verwendung eines Flynn-Algorithmus [84] korrigiert. Anschließend wird $\phi(\mathbf{r}, t)$ einer diskreten, zeitlichen Fourier-Transformation unterzogen. Auf $\phi(\mathbf{r}, \omega)$ wird ein zweidimensionaler, räumlicher Butterworth-Bandpassfilter [85] angewandt. Die Filtergrenzen A_1 und A_2 ergeben sich durch Einsetzen der in Tabelle 3.3 aufgelisteten Konstanten in die Funktion $A(f) = b_1 \exp(b_2 f) + b_3$. Dabei beschreiben die Konstanten b_i die beste Angleichung von $A(f)$ an Grenzwellenlängen des Bandpasses, die empirisch mittels numerischer Simulation bestimmt wurden [37]. Die gefilterten Bilder erhalten mittels des Skalierungsfaktors ξ (2–60) die Dimension einer Auslenkung und werden als komplexe Wellenbilder $U(\mathbf{r}, \omega)$ bezeichnet.

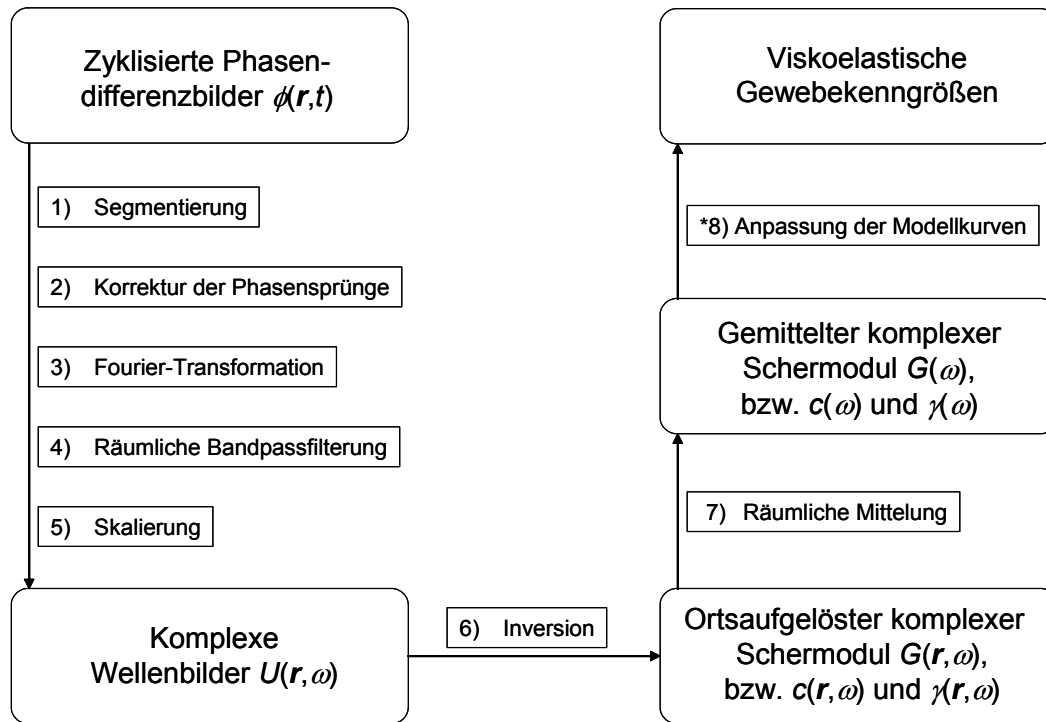


Abbildung 3.9: Flussdiagramm der Datenauswertung in der MRE.

Flussdiagramm der Datenauswertung von den Phasendifferenzbildern zu den viskoelastischen Kenngrößen in der MRE. *Der Ablaufschritt #8 wird nur zur Auswertung der Mehrfrequenzuntersuchungen vorgenommen.

Die komplexen Wellenbilder werden unter Annahme einer Volumendichte $\rho = 1050 \text{ kg m}^{-3}$ mittels Gleichung (2–24) invertiert, um den ortsaufgelösten komplexen Modul $G(\mathbf{r}, \omega)$ zu erhalten. Anschließend erfolgt die Medianberechnung von $G(\mathbf{r}, \omega)$ innerhalb des zuvor segmentierten Bereichs (ROI). Aufgrund der starken Wellendämpfung biologischer Gewebe ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Innern von Organen mit einer kurzen T2-Relaxationszeit wie der Leber zur Auswertung

der Wellenbilder nicht ausreichend. Daher wird in der Leber-MRE das *ROI* automatisch auf Regionen mit überdurchschnittlichen Wellenamplituden beschränkt. Aufgrund Gleichung (2–22) ist der komplexe Modul äquivalent zu einem (c/γ) -Paar. In die Berechnung des Medians $G(\omega)$ von $G(r, \omega)$ werden Werte mit Phasengeschwindigkeiten $c < 0.1 \text{ m s}^{-1}$ und $c > 200 \text{ m s}^{-1}$ sowie mit Dämpfungsfaktoren $\gamma < 0.1 \text{ m}^{-1}$ und $\gamma > 200 \text{ m}^{-1}$ nicht einbezogen. In der Mehrfrequenz-MRE wird zur Ermittlung der viskoelastischen Kenngrößen der Modul des entsprechenden rheologischen Modells $G_M(\omega)$ (siehe Tabelle 2.1) an das experimentelle $G(\omega)$ angepasst. Dabei wird das globale Minimum der Fit-Güte χ (2–25) innerhalb des Parameterraums $\mu, \mu_1, \mu_2 \in]0 \text{ kPa}, 500 \text{ kPa}]$, $\eta, \eta_1, \eta_2 \in]0 \text{ Pa s}, 140 \text{ Pa s}]$ und $\alpha \in]0, 1[$ bestimmt.

In der Studie zur Untersuchung des diagnostischen Potentials der Mehrfrequenz-MRE bei Leberfibrose (siehe Abschnitt 4.3) werden in den Parameterräumen des Springpot- und des Zener-Modells einfache Separationsfunktionen zur Abgrenzung des Patientenkollektivs bestimmt. Unter Verwendung des Springpot-Modells wird ein Schwellwert μ_S ermittelt und unter Verwendung des Zener-Modells wird ein Ellipsoid λ als Separationsfunktion gewählt. Zur Quantifizierung des diagnostischen Potentials wird der Abstand $\Delta\mu_S = \mu - \mu_S$ bzw. $\Delta r = |\zeta| - |\lambda_\zeta|$ definiert. ζ stellt den Datenvektor im normierten Parameterraum $(\zeta_1/\zeta_2/\zeta_3)$ mit $\zeta_1 = \mu_1 / (1 \text{ kPa})$, $\zeta_2 = \mu_2 / (1 \text{ kPa})$ und $\zeta_3 = \eta / (1 \text{ Pa s})$ dar. λ_ζ entspricht dem Schnittpunkt von ζ und λ . Zur bestmöglichen Separation werden μ_S bzw. die Halbachsen a_1, a_2 und a_3 des Ellipsoids $\lambda(\zeta_1/\zeta_2/\zeta_3) := (\zeta_1 / a_1)^2 + (\zeta_2 / a_2)^2 + (\zeta_3 / a_3)^2 = 1$ so bestimmt, dass die Summe falsch-positiv bewerteter, gesunder Freiwilliger und falsch-negativ bewerteter Patienten minimal ist. Dabei gilt ein gesunder Freiwilliger (Patient) als falsch-positiv (-negativ) bewertet, wenn $\Delta\mu_S$ bzw. Δr ein positives (negatives) Vorzeichen besitzt.

Tabelle 3.3: Untere (A_1) und obere Grenzwellenlängen (A_2) des Butterworth-Bandpassfilters zur Rausch- bzw. Offset-Korrektur der Wellenbilder.

	Gehirn $A_1(f)$	Gehirn $A_2(f)$	Leber $A_1(f)$	Leber $A_2(f)$
$b_1 \text{ [m]}$	$1.46 \cdot 10^{-2}$	$63.12 \cdot 10^{-2}$	$1.67 \cdot 10^{-2}$	$113.68 \cdot 10^{-2}$
$b_2 \text{ [s]}$	$-7.95 \cdot 10^{-2}$	$-7.08 \cdot 10^{-2}$	$-5.39 \cdot 10^{-2}$	$-5.86 \cdot 10^{-2}$
$b_3 \text{ [m]}$	$1.06 \cdot 10^{-2}$	$4.00 \cdot 10^{-2}$	$0.99 \cdot 10^{-2}$	$5.07 \cdot 10^{-2}$

Die unteren (A_1) und oberen Grenzwellenlängen (A_2) des Butterworth-Bandpassfilters zur Rausch- bzw. Offset-Korrektur der Wellenbilder vor der Inversion ergeben sich durch Einsetzen der Konstanten b_1 in die Funktion $A(f) = b_1 \exp(b_2 f) + b_3$.

3.5 Schichtpositionierung

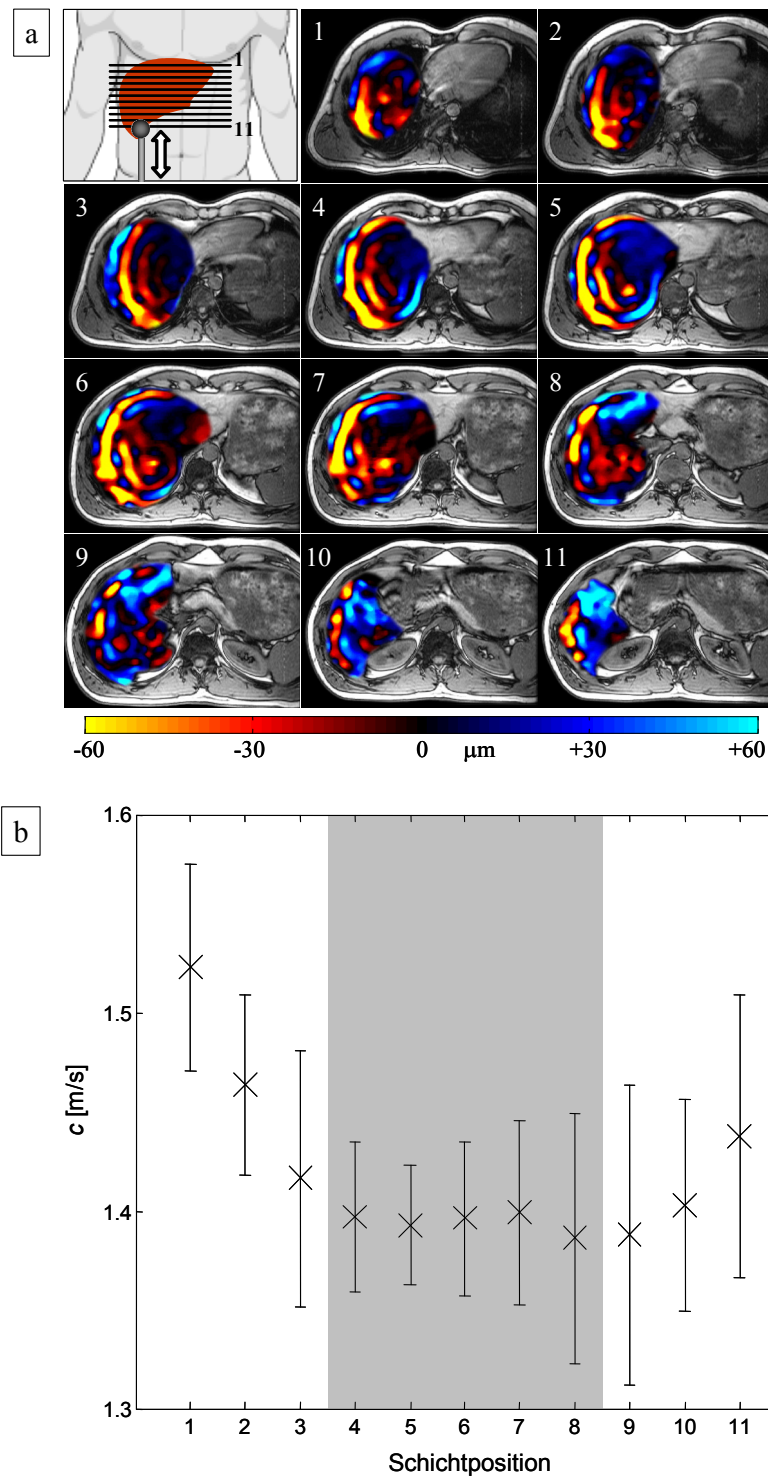


Abbildung 3.10: Voruntersuchung eines gesunden Freiwilligen zur Bestimmung der optimalen Schichtposition in der planaren Leber-MRE.

Voruntersuchung eines gesunden Freiwilligen zur Bestimmung der optimalen Schichtposition in der planaren Leber-MRE. **a:** Komplexe Wellenbilder $U(\mathbf{r}, \omega)$ mit Auslenkungen senkrecht zur Bildebene in elf transversalen Schichten, deren räumliche Lagen oben links skizziert sind. Zur anatomischen Orientierung überlagern die Wellenbilder T1-gewichtete Graustufenbilder. **b:** Die aus den komplexen Wellenbildern gewonnenen Phasengeschwindigkeiten in Abhängigkeit der elf Schichten. Der zentrale, ca. 5 cm breite Bereich der Leber, in dem geometrische Überschätzungen der mechanischen Kenngrößen minimiert werden, ist grau unterlegt. Aus [37].

In der planaren MRE muss die Bildebene in den zentralen Bereich des Organs positioniert werden. In Abbildung 3.10 ist der Bereich der Leber gezeigt, in dem bei transversaler Schichtführung mit minimalen geometrischen Überschätzungen gerechnet werden kann. Die Schichtpositionen 4 bis 8 erlauben eine korrekte Bestimmung der Wellengeschwindigkeit, während in peripher gelegenen Bereichen die Wellengeschwindigkeit signifikant überschätzt wird [37]. In Abbildung 3.11 ist ein äquivalenter etwa 2 cm breiter Bereich des Gehirns dargestellt, in dem die Ergebnisse der planaren und der 3D-MRE am besten übereinstimmen [45]. In diesem Bereich werden mittels planarer MRE reproduzierbare Kenngrößen bestimmt, die nicht von der Schichtposition abhängen [47, 86].

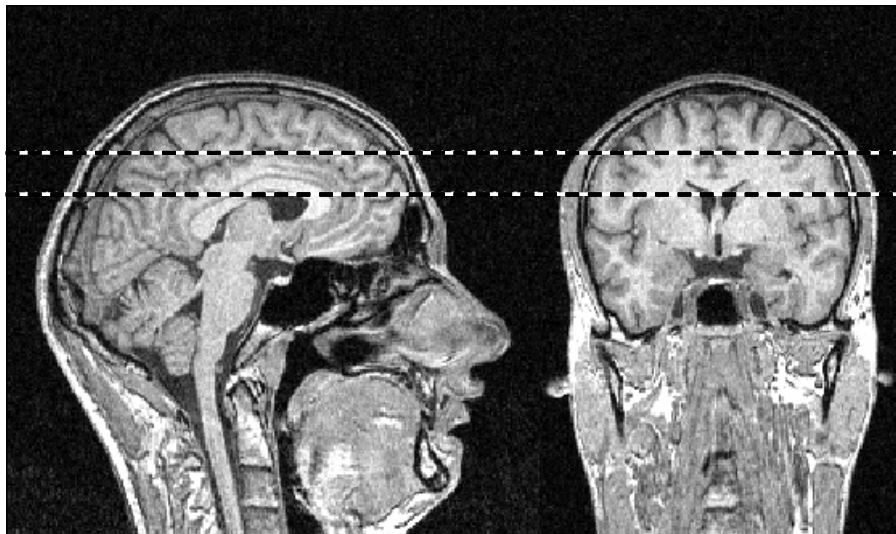


Abbildung 3.11: Zulässiger Bereich der Schichtposition in der planaren Gehirn-MRE. Aus [47].

4 In-vivo Bestimmung viskoelastischer Kenngrößen

4.1 Einzelfrequenz-MRE

4.1.1 Probandenkollektiv

16 gesunde Freiwillige und zwei Patienten mit Leberfibrose wurden mittels Einzelfrequenz-MRE (siehe Abschnitt 3.3.2) der Leber untersucht. Bei den Patienten wurde im Vorfeld der Untersuchung mittels Leberbiopsie ein Fibrosegrad F3 gemäß der METAVIR-Skala (siehe Abbildung 2.4) diagnostiziert. Die demographischen Daten der Untersuchungspersonen sind in Tabelle 4.1 mit den Anzahlen an Untersuchungen und an Untersuchungstagen zusammengefasst.

4.1.2 Ergebnisse

Tabelle 4.1: Ergebnisse der Leber-MRE-Studie mit Einzelfrequenzanregung.

		25.5 Hz					51.0 Hz		
		Alter [a]	Anzahl	\bar{c} [m/s]	$\bar{\gamma}$ [1/m]		Anzahl	\bar{c} [m/s]	$\bar{\gamma}$ [1/m]
gesunde Probanden	weiblich	<i>A</i>	28	0	-	-	3 (2)	1.47 (0.07)	36 (2)
		<i>B</i>	33	0	-	-	1	1.37 (0.39)	40 (38)
		<i>C</i>	39	0	-	-	1	1.29 (0.32)	39 (36)
		<i>D</i>	40	1	0.99 (0.39)	38 (33)	1	1.30 (0.31)	47 (36)
	männlich	<i>E</i>	25	1	1.12 (0.47)	21 (19)	2 (1)	1.64 (0.02)	33 (2)
		<i>F</i>	26	1	1.28 (0.54)	21 (13)	1	1.42 (0.26)	33 (26)
		<i>G</i>	28	0	-	-	2 (1)	1.62 (0.02)	40 (6)
		<i>H</i>	31	0	-	-	5 (3)	1.49 (0.10)	41 (3)
		<i>I</i>	31	0	-	-	3 (2)	1.43 (0.03)	33 (9)
		<i>J</i>	33	2 (2)	1.31 (0.14)	25 (4)	13 (8)	1.41 (0.05)	43 (2)
		<i>K</i>	34	1	1.05 (0.36)	27 (24)	4 (2)	1.51 (0.08)	33 (4)
		<i>L</i>	34	1	1.29 (0.67)	22 (18)	2 (2)	1.51 (0.14)	27 (19)
		<i>M</i>	36	0	-	-	1	1.48 (0.33)	36 (26)
		<i>N</i>	39	0	-	-	1	1.54 (0.53)	35 (35)
		<i>O</i>	45	1	1.19 (0.59)	26 (21)	6 (3)	1.80 (0.12)	30 (3)
		<i>P</i>	48	0	-	-	1	1.45 (0.40)	36 (31)
Patienten mit Leberfibrose		<i>Q</i>	50	1	1.92 (1.14)	17 (21)	2 (1)	2.61 (0.09)	19 (2)
		<i>R</i>	52	0	-	-	3 (1)	2.14 (0.12)	26 (7)

Ergebnisse der Leber-MRE-Studie mit Einzelfrequenzanregung. Es ist die Gesamtzahl der Experimente mit der Anzahl der Untersuchungstage (in Klammern) aufgelistet. Die Mittelwerte der Phasengeschwindigkeit \bar{c} und des Dämpfungsfaktors $\bar{\gamma}$ sind mit den Standardabweichungen (in Klammern) über die Einzelexperimente angegeben. Im Fall nur einer durchgeführten Untersuchung entsprechen die Fehler den Standardabweichungen der ortsaufgelösten c und γ .

In Abbildung 4.1 sind jeweils eine MRE-Untersuchung mit Einzelfrequenzanregung ($f = 25.5$ Hz) des gesunden Freiwilligen J und des Patienten Q dargestellt. Bereits in den Wellenbildern beider Untersuchungspersonen werden deutlich größere Wellenlängen in der Leber des Patienten aufgrund einer erhöhten Steifigkeit fibrotischer Leber beobachtet. Die Inversion der Wellenbilder liefert höhere Werte der orts aufgelösten Phasengeschwindigkeit des Patienten mit dem Median und der Standardabweichung (SD) innerhalb des ROI's $c = (1.92 \pm 1.14) \text{ m s}^{-1}$ im Vergleich zum gesunden Freiwilligen mit $c = (1.40 \pm 0.37) \text{ m s}^{-1}$. Die Medianwerte des Dämpfungsfaktors betragen $\gamma = (22 \pm 19) \text{ m}^{-1}$ (J) bzw. $\gamma = (17 \pm 22) \text{ m}^{-1}$ (Q).

Je eine Untersuchung des gesunden Freiwilligen J und des Patienten R mit einer Anregungsfrequenz $f = 51$ Hz sind in Abbildung 4.2 gezeigt. Wieder sind in der gesunden Leber deutlich kürzere Wellenlängen als in der Leber des Patienten erkennbar. Darüber hinaus liefert die 51 Hz-Anregung große Schwingungsamplituden auch im Innern der Leber des Patienten, während im Innern der gesunden Leber lediglich abgeschwächte Vibrationen beobachtet werden. Es ergeben sich nach der räumlichen Mittelung der Phasengeschwindigkeit und des Dämpfungsfaktors Medianwerte (\pm SD) des gesunden Freiwilligen $c = (1.38 \pm 0.23) \text{ m s}^{-1}$ und $\gamma = (42 \pm 30) \text{ m}^{-1}$ bzw. des Patienten $c = (2.26 \pm 1.02) \text{ m s}^{-1}$ und $\gamma = (22 \pm 24) \text{ m}^{-1}$.

Die Phasengeschwindigkeiten und die Dämpfungsfaktoren aller Einzeluntersuchungen sind in Abbildung 4.3 bzw. in Abbildung 4.4 dargestellt. In acht von neun Fällen ist die Phasengeschwindigkeit der entsprechenden Individuen stets größer unter Verwendung der höheren Anregungsfrequenz. Alle c -Werte der Patienten liegen über denen der gesunden Freiwilligen bei gleicher Anregungsfrequenz. Die Wellendämpfung zeigt eine ähnliche Abhängigkeit von f . Aus Abbildung 4.4 ist die Tendenz einer stärkeren Wellendämpfung in den gesunden Lebern ersichtlich.

Für die beiden gesunden Freiwilligen (J und O) mit der größten Anzahl an Wiederholungsuntersuchungen mit 51 Hz-Anregung liefert ein t -Test signifikante Unterschiede in den Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren ($p < 0.01$).

Der schon in den Abbildungen 4.3 und 4.4 sichtbare Trend einer größeren Phasengeschwindigkeit sowie eines geringeren Dämpfungsfaktors der mechanischen Scherwellen in fibrotischer Leber ist in Tabelle 4.1 ebenfalls erkennbar, in der die individuellen Mittelwerte der experimentellen Daten zusammengefasst sind. Dahingegen korrelieren die Größen c und γ nicht mit dem Alter der Untersuchungspersonen. Die interindividuellen Mittelwerte (\pm SD) der gesunden Freiwilligen und der Patienten betragen jeweils $c(25.5 \text{ Hz}) = (1.17 \pm 0.12) \text{ m s}^{-1}$, $c(51 \text{ Hz}) = (1.48 \pm 0.13) \text{ m s}^{-1}$, $\gamma(25.5 \text{ Hz}) = (26 \pm 6) \text{ m}^{-1}$ und $\gamma(51 \text{ Hz}) = (36 \pm 5) \text{ m}^{-1}$ bzw. $c(25.5 \text{ Hz}) = 1.92 \text{ m s}^{-1}$, $c(51 \text{ Hz}) = (2.37 \pm 0.34) \text{ m s}^{-1}$, $\gamma(25.5 \text{ Hz}) = 17 \text{ m}^{-1}$ und $\gamma(51 \text{ Hz}) = (22 \pm 5) \text{ m}^{-1}$.

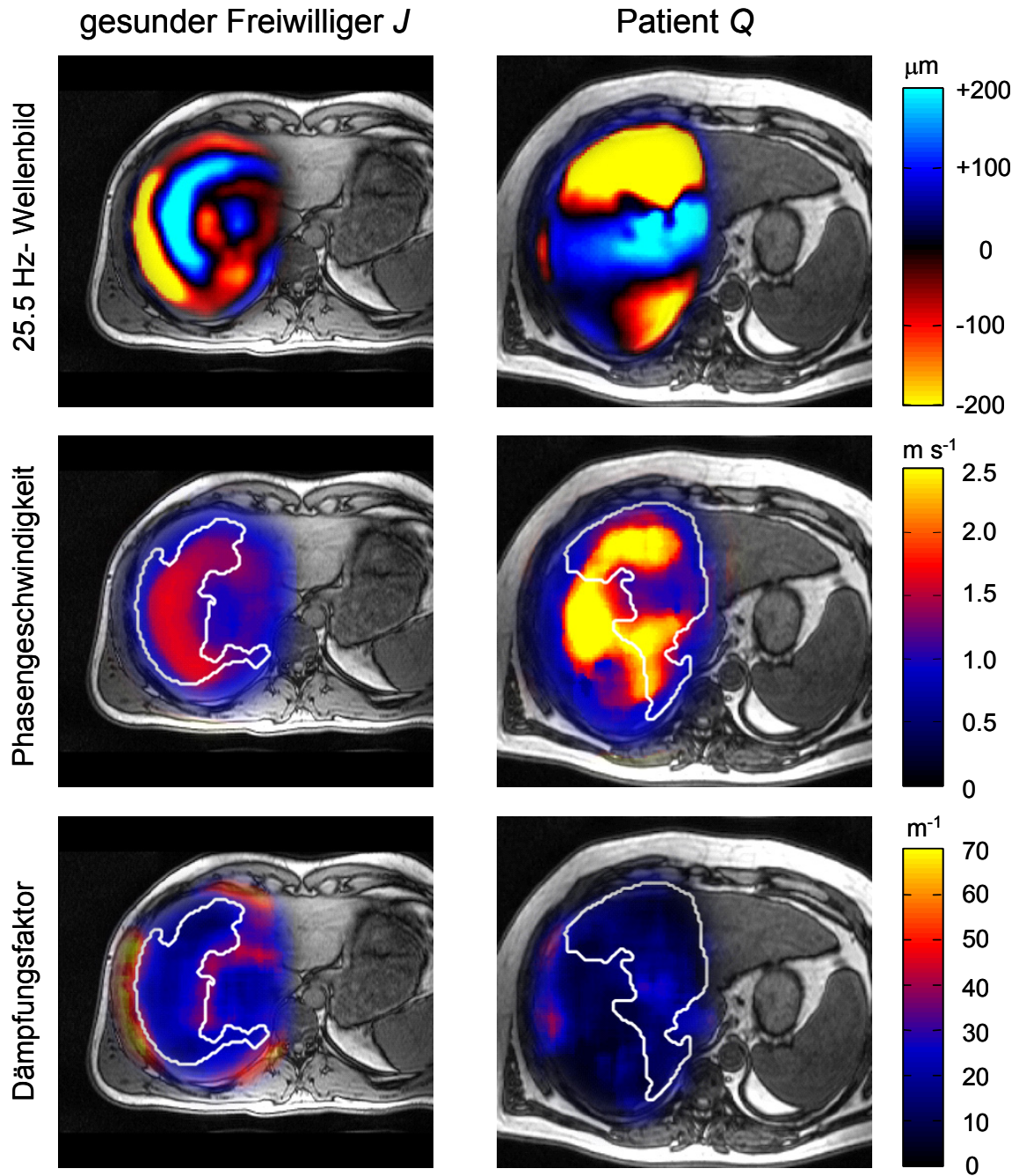


Abbildung 4.1: MRE-Experimente mit Einzelfrequenzanregung ($f = 25.5 \text{ Hz}$) in gesunder und in fibrotischer Leber.

MRE-Experimente mit Einzelfrequenzanregung ($f = 25.5 \text{ Hz}$) in gesunder und in fibrotischer Leber. In der ersten Zeile sind die komplexen Wellenbilder (Realteil) dargestellt. Die Farbstufen kodieren Auslenkungen senkrecht zur Bildebene. Bilder der Phasengeschwindigkeit c und des Dämpfungsfaktors γ sind in der mittleren bzw. in der unteren Zeile gezeigt. Die Graustufenwerte entsprechen dem Standard MRT-Kontrast T1-gewichteter Aufnahmen (FoV: 300 mm x 320 mm). Weiße Linien markieren Bereiche überdurchschnittlicher Wellenenergie, wie sie zur räumlichen Mittelung automatisch selektiert werden.

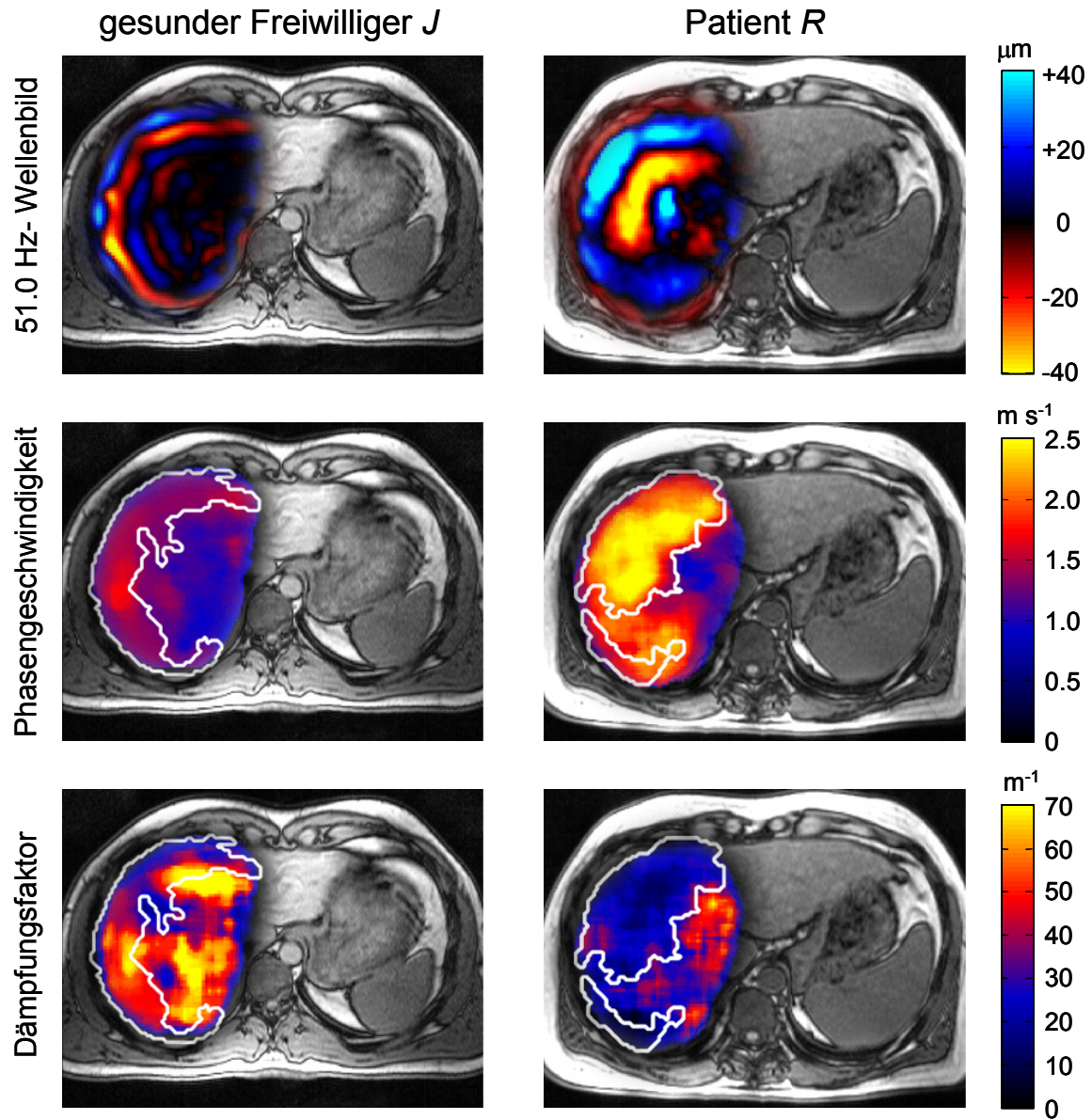


Abbildung 4.2: MRE-Experimente mit Einzelfrequenzanregung ($f=51\text{ Hz}$) in gesunder und in fibrotischer Leber.

MRE-Experimente mit Einzelfrequenzanregung ($f=51\text{ Hz}$) in gesunder und in fibrotischer Leber. Zu den Farbstufen, Grauwerten und Bereichsabgrenzungen, siehe Abbildung 4.1. FoV der T1-gewichteten Aufnahme: 240 mm x 320 mm.

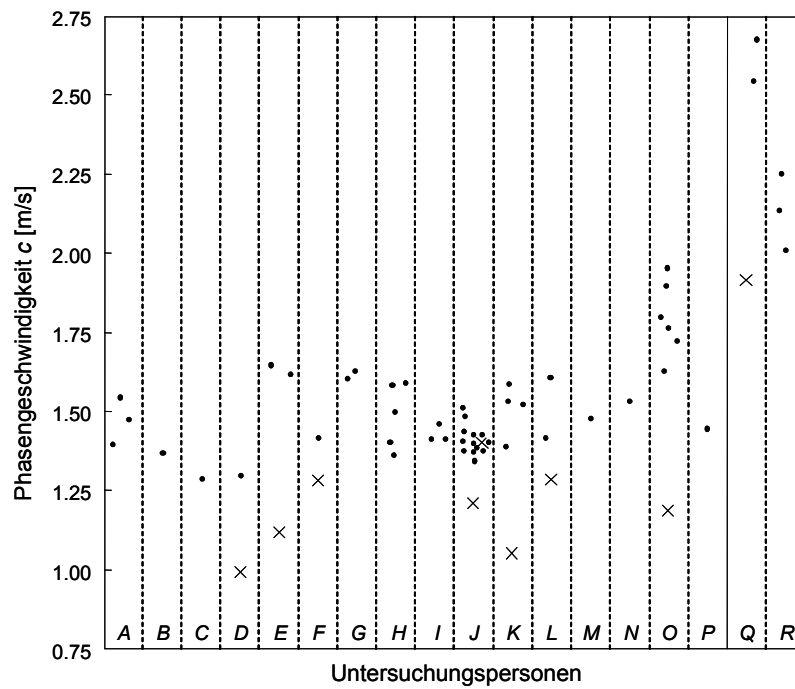


Abbildung 4.3: Phasengeschwindigkeit der Leber in allen Experimenten mit Einzelfrequenz-anregung.

Mediane der orts aufgelösten Phasengeschwindigkeiten bei 25.5 Hz (x) und 51.0 Hz (•). Weibliche und männliche gesunde Freiwillige sind mit den Buchstaben *A-D* bzw. *E-P* gekennzeichnet, während *Q* und *R* die beiden männlichen Patienten mit Leberfibrose (METAVIR-Grad > F3) symbolisieren. Die Mittelwerte sind in Tabelle 4.1 aufgelistet.

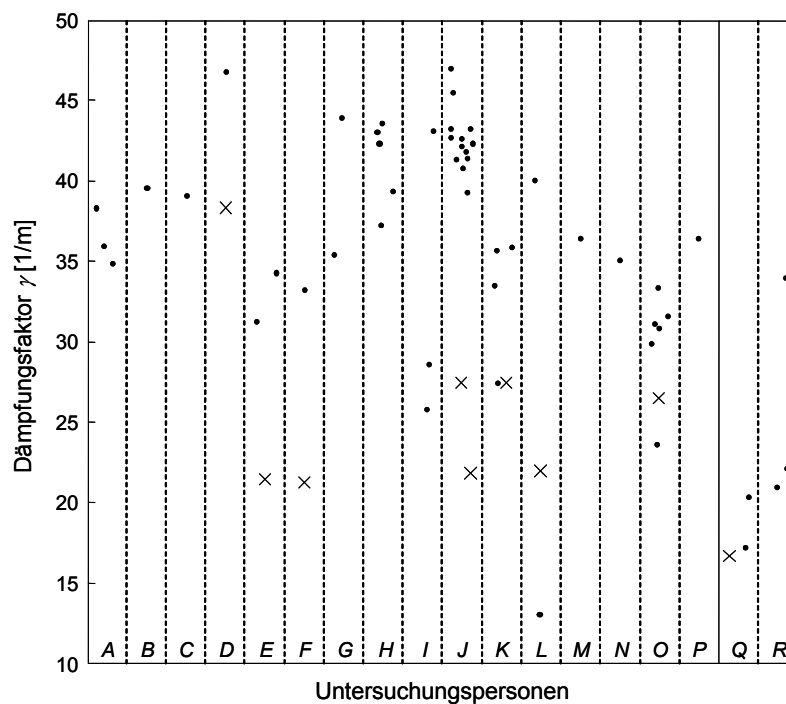


Abbildung 4.4: Dämpfungsfaktor der Leber in allen Experimenten mit Einzelfrequenzanregung.

Mediane der orts aufgelösten Dämpfungsfaktoren bei 25.5 Hz (x) und 51.0 Hz (•). Details zu den Untersuchungspersonen sind in Tabelle 4.1 angegeben.

4.1.3 Diskussion

Die Einzelfrequenz-MRE-Studie führte zu den folgenden, für die Entwicklung der MRE entscheidenden Erkenntnissen:

Signifikanz der räumlichen Mittelwerte der c - und γ -Bilder

Die Inversion der Wellenbilder liefert räumlich heterogene Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren (siehe Abbildungen 4.1 und 4.2). Dieses wird auch anhand der in Tabelle 4.1 angegebenen Fehler deutlich, die im Fall nur einer durchgeführten Untersuchung der SD der Größen über das *ROI* entsprechen. Die Ortsabhängigkeit der Phasengeschwindigkeit und des Dämpfungsfaktors unterscheiden sich, was eine eingeschränkte Korrelation der c - und γ -Karten in den Abbildungen 4.1 und 4.2 mit der anatomischen Struktur der Leber indiziert. Der Grund der räumlichen Varianz wird vielmehr in der Sensitivität der Inversionsgleichung (2–24) gegenüber Rauschen liegen [87]. Des Weiteren können aufgrund reflektierter Wellen destruktive Interferenzen auftreten, die zu Artefakten in den c - und γ -Bildern führen. Die über das *ROI* gemittelten Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren stellen hingegen wertvolle Größen zur Differenzierung individueller Lebern dar. Die vergleichsweise geringen SD dieser Größen über die Wiederholungsuntersuchungen betragen im Mittel 5% (c) bzw. 13% (γ , ohne den Ausreißer L). Diese Genauigkeit ist groß genug, um signifikante Unterschiede von c und γ in den Lebern gesunder Probanden (J und O) zu beobachten. In der hier vorgestellten Leberstudie, deren Zwischenergebnisse an anderer Stelle veröffentlicht wurden [37], kann somit erstmalig gezeigt werden, dass sich die Lebern gesunder Probanden in ihren mechanischen Eigenschaften signifikant unterscheiden.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden die orts aufgelösten komplexen Module bzw. die Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren nicht näher betrachtet, sondern es werden stets deren räumliche Medianwerte analysiert. Obwohl, wie hier als auch schon von anderen Autoren beobachtet [36], c und γ in Patienten mit Leberfibrose räumlich stärker streuen als in gesunden Freiwilligen, ist die Medianwertbildung auch bei einer Leberfibrose gerechtfertigt, da diese Krankheit das Organ weitestgehend diffus befällt.

c - und γ -Dispersion

Die hier beobachtete Abhängigkeit der Phasengeschwindigkeit und des Dämpfungsfaktors von der mechanischen Anregungsfrequenz wurde auch schon in ex-vivo Studien an tierischem Lebergewebe untersucht [49, 55]. Aufgrund dieser Geschwindigkeits- und Dämpfungsdispersion können MRE-Studien, die mit unterschiedlichen Anregungsfrequenzen ausgeführt werden, nicht miteinander verglichen und allgemeingültige, diagnostische Grenzwerte nicht angegeben werden. Das

Dispersionsverhalten der Gewebe muss vielmehr in einem größeren spektralen Anregungsbereich untersucht werden, um unter Zugrundelegung rheologischer Modelle frequenzunabhängige, viskoelastische Kenngrößen zu bestimmen (siehe Abschnitt 2.1). In der klassischen MRE sind dafür Wiederholungsmessungen bei verschiedenen Anregungsfrequenzen notwendig. Allerdings ist diese Vorgehensweise zeitaufwendig und anfällig für experimentelle Schwankungen. Aus diesem Grund wird im Rahmen der weiteren Arbeit eine MRE-Technik mit Mehrfrequenzanregung entwickelt, mittels der die rheologischen Gewebeeigenschaften in einem Experiment untersucht werden können.

c und γ in fibrotischer Leber

Die gezeigten Experimente demonstrieren die Möglichkeit, krankhafte Veränderungen der mechanischen Gewebeeigenschaften mittels MRE zu beobachten, auch wenn in der hier präsentierten Machbarkeitsstudie aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten keine Aussage über die Genauigkeit der MRE bezüglich der Diagnose der Leberfibrose getroffen werden kann. Die beobachtete Unabhängigkeit der experimentellen Daten von Alter und Geschlecht kann die Diagnose der Leberfibrose entscheidend vereinfachen. Die Verfestigung der Leber bei Fibrose wurde in aktuellen Studien mittels USE [40, 41, 42, 43] bestätigt. Besonders hervorzuheben ist eine Studie mit großer Fallzahl. Kettaneh et al. [41] zeigten an 935 Patienten die exzellente Unterscheidbarkeit von gesunden Freiwilligen und Zirrhose-Patienten mittels Leber-Elastographie. Es war jedoch nicht möglich, Patienten im Frühstadium der Leberfibrose und gesunde Untersuchungspersonen zu separieren. Aus diesem Grund muss in der weiteren Entwicklung der Leber-Elastographie deren Genauigkeit signifikant erhöht werden. Dazu bietet eine Mehrfrequenz-MRE Technik gute Möglichkeiten, denn die Kenntnis des komplexen Moduls bei verschiedenen Frequenzen stellt eine Erhöhung des Informationsgehaltes dar und ermöglicht die Bestimmung viskoelastischer Kenngrößen mittels rheologischer Modelle. Unter Verwendung eines geeigneten rheologischen Modells kann die Genauigkeit der MRE erhöht werden, weil es sich um ein überbestimmtes Problem handelt (Minimierung der Fit-Güte $\chi(2-25)$). Im folgenden Unterkapitel werden die Ergebnisse der Mehrfrequenz-MRE des Gehirns und der Leber präsentiert. Diese Studie hat den Zweck, die in Tabelle 2.1 aufgeführten rheologischen Modelle hinsichtlich ihrer Eignung zur Beschreibung der viskoelastischen Eigenschaften beider Organe zu untersuchen.

4.2 Mehrfrequenz-MRE zur Ermittlung geeigneter rheologischer Modelle

4.2.1 Phantomstudien und Untersuchungen an Gewebeproben

In der vorliegenden Arbeit sollen die Prinzipien der Mehrfrequenz-MRE anhand signifikanter in-vivo Ergebnisse erläutert werden. Zu den Vorversuchen an Phantommaterialien und Gewebeproben sei auf die Literatur verwiesen [88, 89, 90, 91, 92, 93, 94].

4.2.2 Probandenkollektiv

Fünf gesunde, männliche Freiwillige im Alter von 25, 34, 35, 37 und 46 Jahren wurden mittels Mehrfrequenz-MRE (siehe Abschnitt 3.3.3) der Leber und des Gehirns untersucht. Es wurden jeweils vier Wiederholungsuntersuchungen an verschiedenen Tagen vorgenommen.

4.2.3 Ergebnisse der Gehirn-MRE

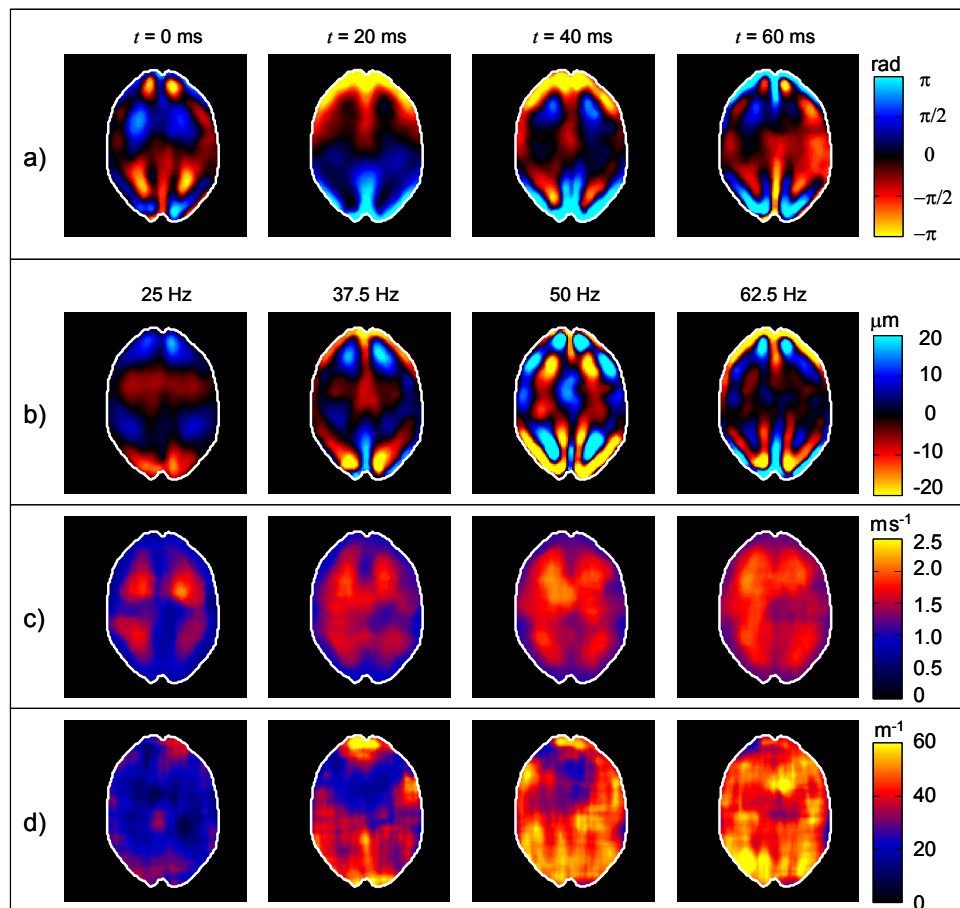


Abbildung 4.5: MRE-Mehrfrequenzuntersuchung des Gehirns des Probanden #1.

MRE-Mehrfrequenzuntersuchung des Gehirns des Probanden #1 (FoV: 202 mm x 202 mm). Dem Experiment ist in Tabelle 4.2 die Nummer 1 zugeordnet. **a:** Vier der 40 aufgenommenen Phasendifferenzbilder $\phi(r, t)$. **b, c, d:** Die aufgelisteten Frequenzen beziehen sich jeweils auf die Bilder einer Spalte. Es sind der Realteil der komplexen Wellenbilder $U(r, \omega)$ (b) sowie Bilder der Phasengeschwindigkeit (c) und des Dämpfungsfaktors (d) dargestellt. Die Farbkodierung der Wellenbilder muss für 37.5 Hz, 50 Hz und 62.5 Hz entsprechend mit 1/2, 1/3 und 1/4 skaliert werden.

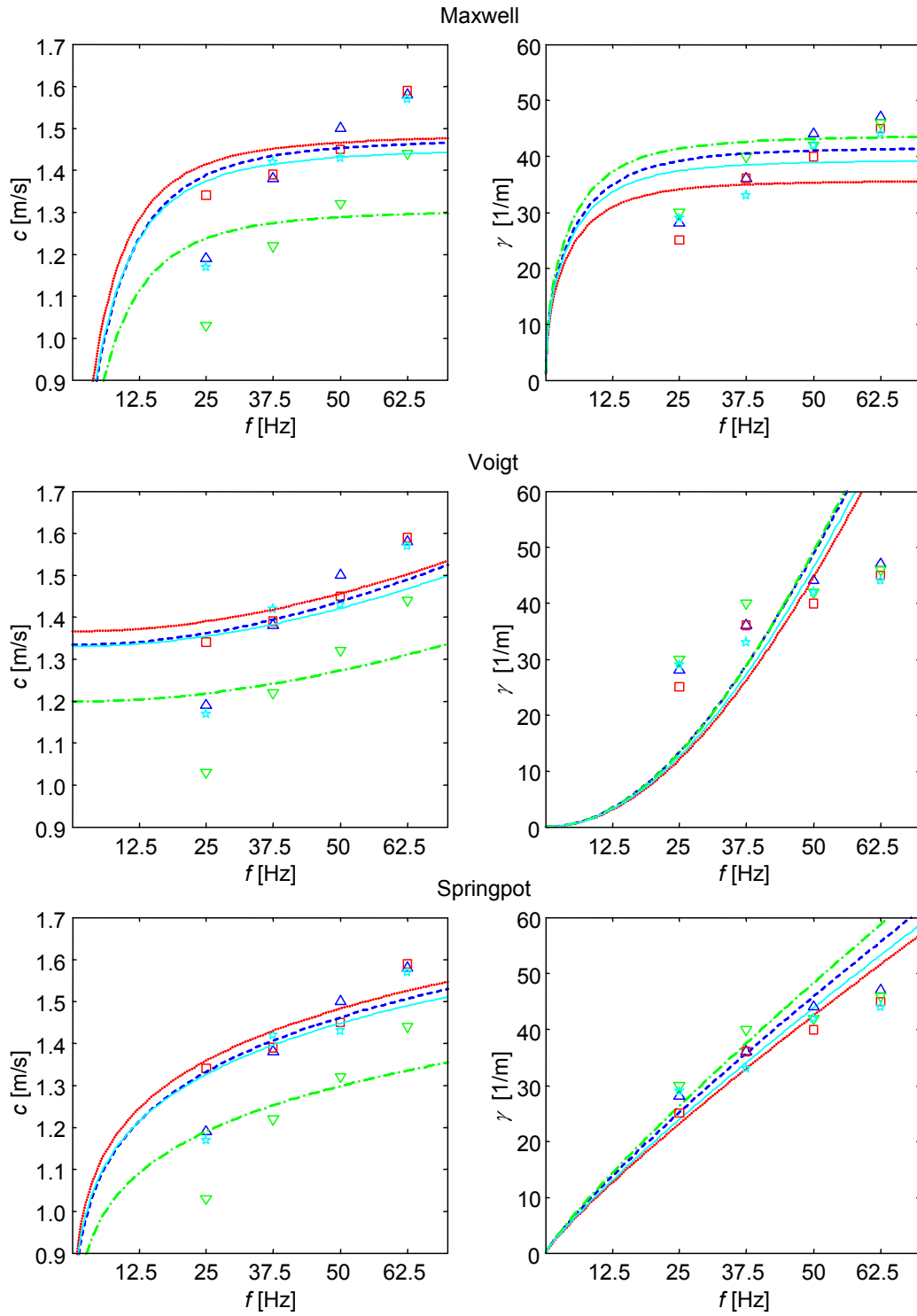


Abbildung 4.6: (Fortsetzung auf nächster Seite)

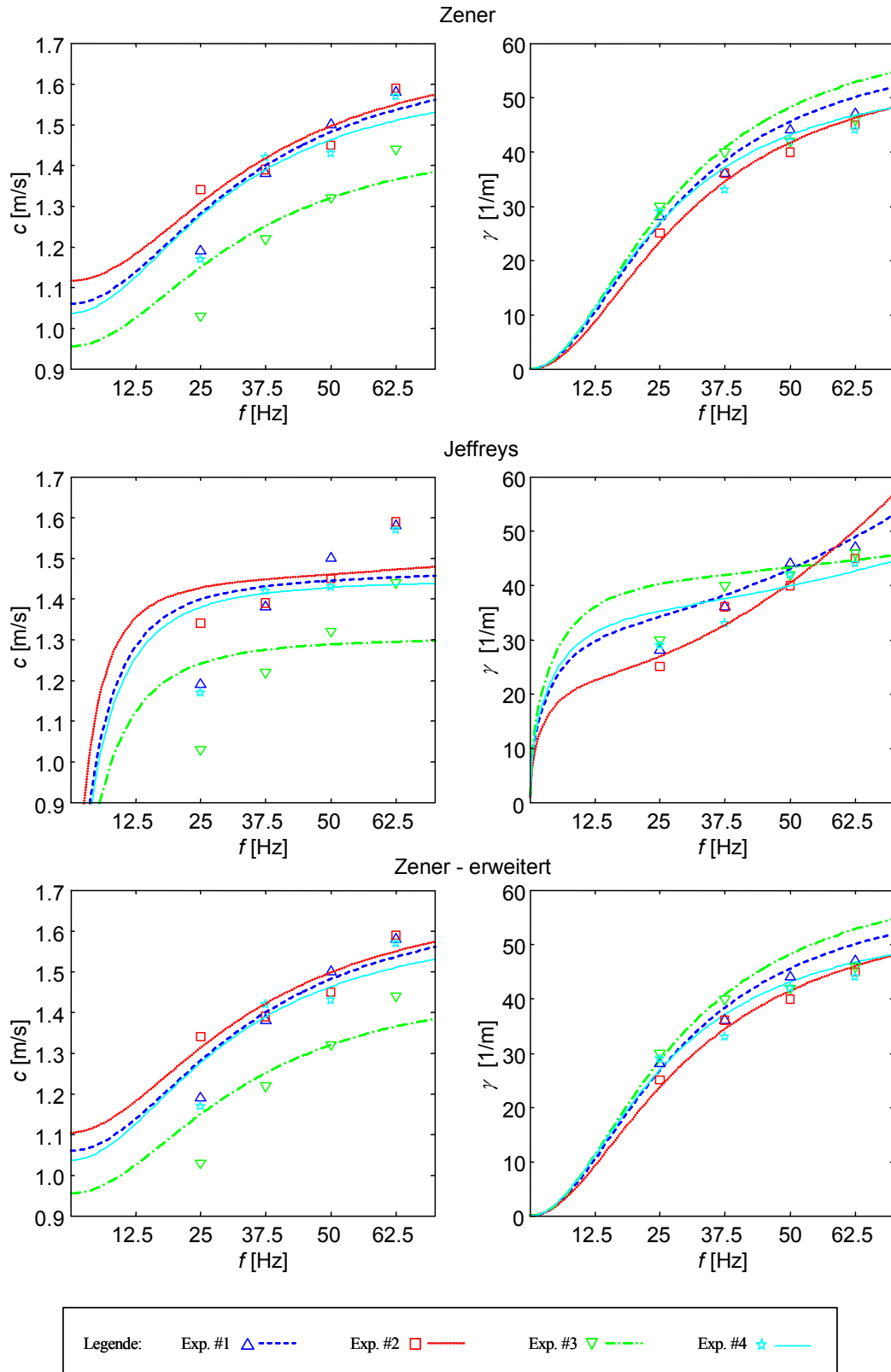


Abbildung 4.6: Experimentelle Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren des Gehirns des Probanden #1 in vier Wiederholungsuntersuchungen mit den angepassten Dispersionsfunktionen.

Die experimentellen Phasengeschwindigkeiten c und Dämpfungsfaktoren γ (Symbole) des Gehirns des Probanden #1 und die daran angepassten Dispersionsfunktionen (Liniendiagramme) der sechs rheologischen Modelle. Die vier Wiederholungsuntersuchungen sind mit den in der Legende angegebenen Symbolen, Farben und Linienarten dargestellt und werden in Tabelle 4.2 mit den Experiment-Nummern 1–4 bezeichnet

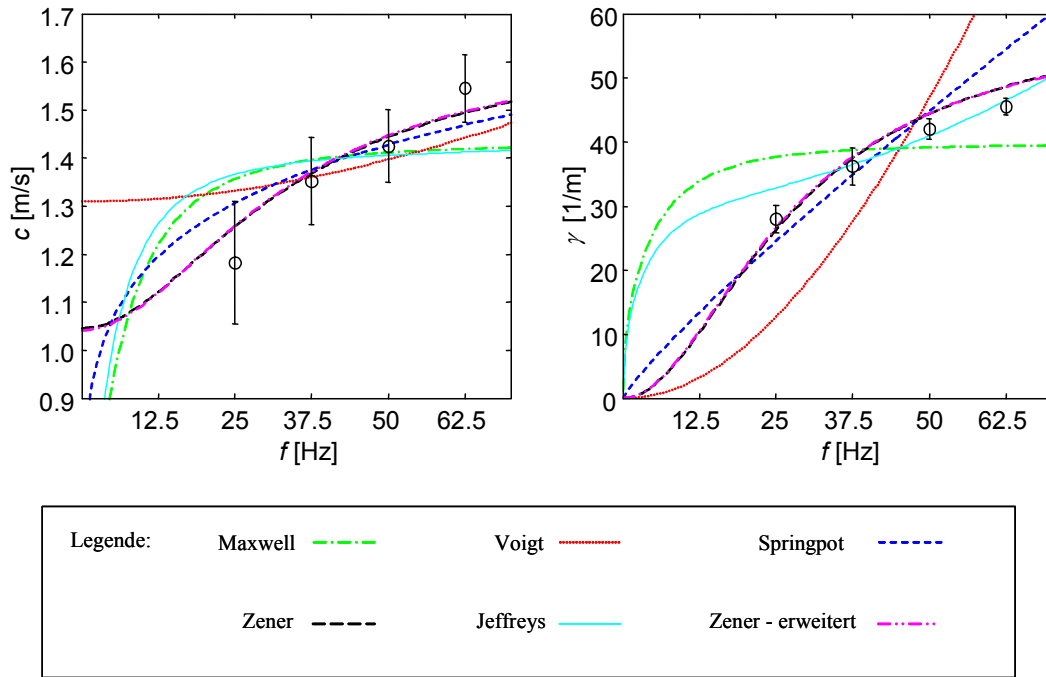


Abbildung 4.7: Mittlere Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren des Gehirns des Probanden #1 mit den Dispersionsfunktionen.

Phasengeschwindigkeit c und Dämpfungsfaktor γ des Gehirns des Probanden #1. Die Dispersionsfunktionen der sechs rheologischen Modelle mit den in der Legende angegebenen Farben und Linienarten werden aus den Mittelwerten der viskoelastischen Kenngrößen in Tabelle 4.2 berechnet und sind mit den Mittelwerten (Fehlerbalken zeigen die SD) der experimentellen c und γ über die vier Wiederholungsuntersuchungen aufgetragen.

Das Experiment #1 der Untersuchungsperson #1 ist in Abbildung 4.5 dargestellt. Aufgrund des Mehrfrequenz-Anregungssignals sind multiple Wellenlängen in jedem der vier Phasendifferenzbilder (Abbildung 4.5.a) erkennbar. Nach Transformation von $\phi(r,t)$ in den Frequenzraum haben die Wellenkomponenten in $U(r,\omega)$ bei den vier Anregungsfrequenzen eine einheitliche Länge. Dabei nimmt mit steigender Frequenz die Wellenlänge ab (siehe Abbildung 4.5.b). Während im Zentrum des Gehirns deutlich kleinere Amplituden der 62.5 Hz-Vibration als am Rand beobachtet werden, ist ein solcher Unterschied in der 25 Hz-Vibration weniger stark ausgeprägt. Die orts aufgelösten Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren sind in den Abbildungen 4.5.c und 4.5.d dargestellt. Es zeigt sich eine Erhöhung beider Größen mit der Frequenz. Die Medianwerte (\pm SD) des gesamten segmentierten Gehirns betragen bei den vier ansteigenden Anregungsfrequenzen $1.19 (0.72) \text{ m s}^{-1}$, $1.38 (0.58) \text{ m s}^{-1}$, $1.50 (0.62) \text{ m s}^{-1}$ und $1.58 (0.61) \text{ m s}^{-1}$ bzw. $28 (30) \text{ m}^{-1}$, $36 (37) \text{ m}^{-1}$, $44 (38) \text{ m}^{-1}$ und $47 (38) \text{ m}^{-1}$.

Abbildung 4.6 zeigt vier Wiederholungsuntersuchungen des Gehirns des Probanden #1 mit den modellierten c - und γ -Dispersionsfunktionen der sechs in dieser Arbeit analysierten rheologischen Modelle. Die zugehörigen viskoelastischen Kenngrößen sind in Tabelle 4.2 angegeben. In den vier Untersuchungen ist ein Anstieg sowohl der Phasengeschwindigkeit als auch des Dämpfungsfaktors mit

der Frequenz erkennbar. Das Experiment #3 stellt mit den geringen Phasengeschwindigkeiten einen Ausreißer dar. Infolgedessen unterscheiden sich die in diesem Experiment bestimmten Viskoelastizitäten aller sechs Modelle vergleichsweise deutlich von denen in den drei anderen Untersuchungen (siehe Tabelle 4.2). Es erschließt sich schon durch Betrachtung der Abbildung 4.6, dass in der Untergruppe der Zwei-Parameter Modelle das Springpot-Modell die beste Angleichung an die experimentellen Daten liefert, und dass das Voigt-Modell völlig ungeeignet ist, insbesondere die Dispersion des Dämpfungsfaktors widerzuspiegeln. Dementsprechend ist in dieser Untergruppe das mittels Gleichung (2–25) quantifizierte Maß der Angleichung, die Fit-Güte χ , unter Verwendung des Springpot-Modells stets minimal und unter Verwendung des Voigt-Modells stets maximal (siehe Tabelle 4.2). In der Drei-Parameter Untergruppe ist das Zener-Modell dem Jeffreys-Modell klar überlegen und ermöglicht aufgrund des zusätzlichen Freiheitsgrades eine bessere Beschreibung der Daten als das Springpot-Modell. Demgegenüber ergibt die Erweiterung des Zener-Modells mit der Potenz α (2–13.6) keine Verbesserung in der Modellierung der Viskoelastizität des Gehirns der Untersuchungsperson #1.

Die Mittelwerte der in den vier Untersuchungen bestimmten viskoelastischen Kenngrößen sind in Tabelle 4.2 angegeben. Die Dispersionsfunktionen der sechs rheologischen Modelle sind unter Verwendung dieser mittleren Viskoelastizitäten mit den mittleren experimentell bestimmten Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren in Abbildung 4.7 dargestellt. Wie in den Einzeluntersuchungen wird auch hier die beste Modellierung mit dem Zener-Modell, gefolgt vom Springpot-Modell erzielt.

Das gleiche gilt in Abbildung 4.8, in der die Dispersionsfunktionen mit den interindividuell gemittelten Kenngrößen berechnet werden. Die individuell gemittelten, viskoelastischen Kenngrößen sowie die Mittelwerte über das gesamte Kollektiv sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst. Die Untersuchungen der Freiwilligen 2-5 bestätigen die für Untersuchungsperson #1 erzielten Resultate. Die genaueste Beschreibung der mechanischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns kann mit dem Zener-Modell, gefolgt vom Springpot-Modell als bestes Modell der Zwei-Parameter Untergruppe erzielt werden. Die Erweiterung des Zener-Modells auf vier Kenngrößen ergibt keine Verbesserung.

Tabelle 4.2: Proband #1, Gehirn-MRE. Die viskoelastischen Kenngrößen in vier Wiederholungsuntersuchungen.

		Experiment				
MODELL		#1	#2	#3	#4	Mittelwert
Maxwell	η [Pas]	18.6	21.8	15.7	19.3	18.9 (2.5)
	μ [kPa]	2.30	2.32	1.80	2.22	2.16 (0.24)
	χ [10^3 Pa ²]	125	81	106	116	*100
Voigt	η [Pas]	2.8	2.7	2.0	2.6	2.5 (0.4)
	μ [kPa]	1.87	1.96	1.51	1.86	1.80 (0.20)
	χ [10^3 Pa ²]	170	121	146	177	*147
Springpot	μ [kPa]	4.34	4.29	3.00	4.05	3.92 (0.63)
	α	0.268	0.252	0.251	0.254	0.256 (0.008)
	χ [10^3 Pa ²]	56	23	65	65	*46
Zener	η [Pas]	5.3	5.0	4.2	5.5	5.0 (0.6)
	μ_1 [kPa]	1.18	1.31	0.96	1.13	1.15 (0.14)
	μ_2 [kPa]	1.82	1.74	1.37	1.67	1.65 (0.20)
	χ [10^3 Pa ²]	20	13	34	32	*17
Jeffreys	η_1 [Pas]	23.1	33.1	16.4	21.2	23.5 (7.0)
	η_2 [Pas]	0.7	1.2	0.1	0.3	0.6 (0.5)
	μ [kPa]	2.26	2.26	1.80	2.21	2.13 (0.22)
	χ [10^3 Pa ²]	121	58	106	115	*97
erweitertes Zener	η [Pas]	5.3	5.2	4.2	5.5	5.1 (0.6)
	μ_1 [kPa]	1.18	1.28	0.96	1.13	1.14 (0.13)
	μ_2 [kPa]	1.82	1.79	1.37	1.67	1.66 (0.21)
	α	1	0.98	1	1	1 (0.01)
	χ [10^3 Pa ²]	20	13	34	32	*17

Proband #1, Gehirn-MRE. Die viskoelastischen Kenngrößen entsprechend der sechs rheologischen Modelle in den vier Wiederholungsuntersuchungen sind mit der Fit-Güte χ (2–25) aufgelistet. In der rechten Spalte sind die Mittelwerte (\pm SD) der vier Einzeluntersuchungen angegeben (außer bei χ^*). Zur Berechnung von χ^* werden die Mittelwerte der entsprechenden Größen und des experimentellen G in Gleichung (2–25) eingesetzt.

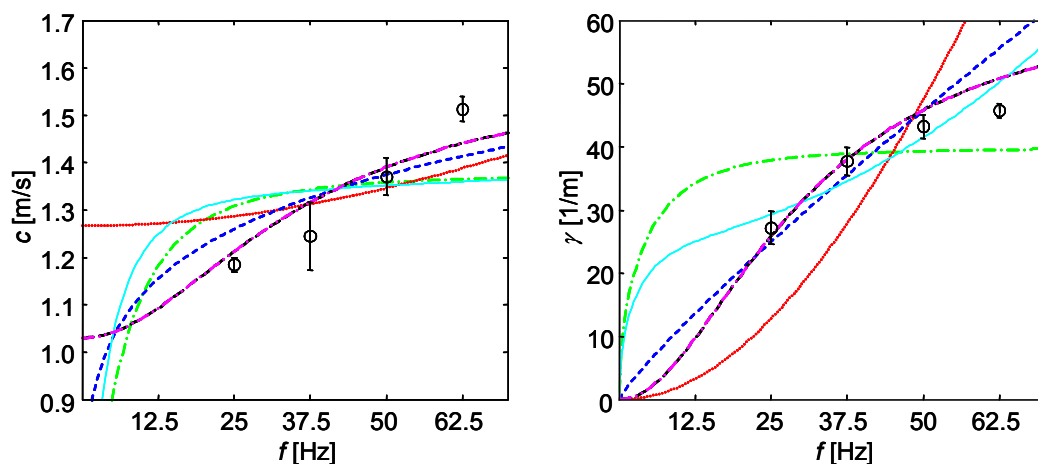


Abbildung 4.8: Interindividuell gemittelte Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren in Gehirn mit den Dispersionsfunktionen.

Phasengeschwindigkeit c und Dämpfungsfaktor γ in Gehirngewebe. Die Diagramme der sechs rheologischen Modelle mit den in Abbildung 4.7 angegebenen Farben und Linienarten werden aus den interindividuellen Mittelwerten der viskoelastischen Kenngrößen in Tabelle 4.3 berechnet und sind mit den experimentellen, interindividuellen Mittelwerten (Fehlerbalken zeigen die SD) aufgetragen.

Tabelle 4.3: Die mittleren viskoelastischen Kenngrößen des Gehirns fünf Freiwilliger.

		Untersuchungsperson / Alter [a]					
MODELL		#1 / 25	#2 / 34	#3 / 35	#4 / 37	#5 / 46	Mittelwert
Maxwell	η [Pas]	18.9 (2.5)	19.3 (1.8)	16.9 (1.0)	18.0 (0.6)	17.6 (0.9)	18.1 (1.0)
	μ [kPa]	2.16 (0.24)	2.00 (0.14)	1.91 (0.10)	1.93 (0.06)	1.98 (0.08)	2.00 (0.10)
	χ^* [10^3 Pa ²]	100	91	84	142	119	**102
Voigt	η [Pas]	2.5 (0.4)	2.2 (0.1)	2.2 (0.1)	2.2 (0.1)	2.3 (0.1)	2.3 (0.1)
	μ [kPa]	1.80 (0.20)	1.72 (0.12)	1.60 (0.08)	1.65 (0.04)	1.66 (0.07)	1.69 (0.08)
	χ^* [10^3 Pa ²]	147	114	124	139	153	**130
Springpot	μ [kPa]	3.92 (0.63)	3.43 (0.24)	3.31 (0.25)	3.34 (0.14)	3.49 (0.25)	3.50 (0.25)
	α	0.256 (0.008)	0.242 (0.006)	0.256 (0.008)	0.248 (0.006)	0.256 (0.008)	0.252 (0.006)
	χ^* [10^3 Pa ²]	46	37	42	71	65	**47
Zener	η [Pas]	5.0 (0.6)	4.2 (0.4)	4.4 (0.5)	3.9 (0.2)	4.3 (0.3)	4.4 (0.4)
	μ_1 [kPa]	1.15 (0.14)	1.17 (0.07)	1.02 (0.06)	1.15 (0.03)	1.10 (0.03)	1.12 (0.06)
	μ_2 [kPa]	1.65 (0.20)	1.47 (0.06)	1.47 (0.05)	1.51 (0.06)	1.55 (0.09)	1.53 (0.07)
	χ^* [10^3 Pa ²]	17	18	22	45	38	**23
Jeffreys	η_1 [Pas]	23.5 (7.0)	30.2 (3.0)	23.0 (5.0)	35.9 (4.1)	23.7 (2.2)	27.3 (5.7)
	η_2 [Pas]	0.6 (0.5)	1.0 (0.1)	0.7 (0.3)	1.3 (0.1)	0.7 (0.2)	0.9 (0.29)
	μ [kPa]	2.13 (0.22)	1.95 (0.14)	1.88 (0.13)	1.83 (0.05)	1.94 (0.07)	1.95 (0.11)
	χ^* [10^3 Pa ²]	97	80	79	123	114	**95
erweitertes Zener	η [Pas]	5.1 (0.6)	4.2 (0.4)	4.4 (0.5)	3.9 (0.2)	4.3 (0.3)	4.4 (0.4)
	μ_1 [kPa]	1.14 (0.13)	1.17 (0.07)	1.02 (0.06)	1.15 (0.03)	1.10 (0.03)	1.12 (0.06)
	μ_2 [kPa]	1.66 (0.21)	1.47 (0.06)	1.47 (0.05)	1.51 (0.06)	1.55 (0.09)	1.53 (0.08)
	α	1 (0.01)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
	χ^* [10^3 Pa ²]	17	18	22	45	38	**23

Mittlere viskoelastische Kenngrößen des Gehirns fünf Freiwilliger. χ^* stellt die quadratische Abweichung der Messdaten von der modellabhängigen G -Dispersion mit den entsprechenden Kenngrößen dar. In der rechten Spalte sind die interindividuellen Mittelwerte (\pm SD) angegeben (außer bei χ^{**}). Zur Berechnung von χ^{**} werden die interindividuellen Mittelwerte der entsprechenden Größen und des experimentellen G in Gleichung (2–25) eingesetzt.

4.2.4 Ergebnisse der Leber-MRE

Beispiele für Wellen-, Geschwindigkeits- und Dämpfungsbilder sind in den Abbildungen 4.12 – 4.14 in Abschnitt 4.3.2 gezeigt. Dispersionskurven eines gesunden Freiwilligen (#4) sind exemplarisch in Abbildung 4.9 dargestellt und die entsprechenden viskoelastischen Kenngrößen sind in Tabelle 4.4 angegeben. Anhand der Fit-Güte χ wird deutlich, dass ähnlich der Gehirn-MRE-Studie das Zwei-Parameter Springpot-Modell eine ausgezeichnete Anpassung an die experimentellen Daten ermöglicht und sogar geeigneter als das Jeffreys-Modell mit drei unabhängigen Kenngrößen ist. In den Untersuchungen #2, #3 und #4 wird eine genauere Modellierung mit dem Zener-Modell erreicht, wobei jedoch die Erweiterung des Zener-Modells zu keiner Optimierung führt. In Untersuchung #1 hingegen, in der die experimentellen Phasengeschwindigkeiten nicht monoton mit der Frequenz steigen (siehe Abbildung 4.9), können die Daten mit dem erweiterten Zener-Modell besser beschrieben werden.

Die individuellen Mittelwerte des Probanden #4 sind mit den Dispersionsfunktionen unter Verwendung der mittleren viskoelastischen Kenngrößen (siehe Tabelle 4.4) in Abbildung 4.10 aufgetragen. Während das Vier-Parameter Modell die beste Anpassung an Einzeluntersuchungen erlaubt, schwanken die daraus gewonnenen viskoelastischen Kenngrößen so stark, dass ihre Mittelung zu größeren Abweichungen als bei den Zwei- oder Drei-Parameter Modellen führt. Diese Beobachtung wird auch anhand des hohen χ^* -Wertes des erweiterten Zener-Modells deutlich. Die Modelle mit weniger Freiheitsgraden führen zu stabileren Mittelwerten. Ihre χ^* -Werte stimmen mit den Fit-Güten der Einzeluntersuchungen in etwa überein.

Ähnliche Beobachtungen werden anhand der Fit-Güten aller anderen Untersuchungspersonen sowie des Gesamtkollektivs gemacht. Die zugehörigen mittleren viskoelastischen Kenngrößen sind in Tabelle 4.5 angegeben. Die aus den Mittelwerten des Gesamtkollektivs berechneten Dispersionsfunktionen sind mit den interindividuell gemittelten Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren in Abbildung 4.11 dargestellt. Eine starke Abweichung der γ -Dispersionsfunktion des erweiterten Zener-Modells von den experimentellen Daten ist erkennbar. Die χ^{**} -Werte der sechs Modelle belegen, dass das einfache Zener-Modell die Viskoelastizität der Leber der fünf Untersuchungspersonen im untersuchten Frequenzbereich am besten beschreibt. Das erweiterte Zener-Modell zeigt eine zu große Variabilität gegenüber den experimentellen Toleranzen, die in der Leber-MRE auftreten. Innerhalb der Modelle mit zwei Freiheitsgraden beschreibt das Springpot-Modell die viskoelastischen Eigenschaften der Leber eindeutig besser als das Maxwell- und das Voigt-Modell.

Tabelle 4.4: Proband #4, Leber-MRE. Die viskoelastischen Kenngrößen in vier Wiederholungsuntersuchungen.

		Experiment				
MODELL		#1	#2	#3	#4	Mittelwert
Maxwell	η [Pas]	31.0	27.2	25.1	29.4	28.2 (2.6)
	μ [kPa]	2.64	2.48	2.18	2.32	2.41 (0.20)
	χ [10^3 Pa ²]	67	163	132	75	*97
Voigt	η [Pas]	2.7	2.5	2.3	2.3	2.5 (0.2)
	μ [kPa]	2.33	2.18	1.94	2.12	2.14 (0.16)
	χ [10^3 Pa ²]	84	136	87	76	*79
Springpot	μ [kPa]	4.46	4.23	3.61	3.83	4.03 (0.38)
	α	0.210	0.218	0.214	0.201	0.211 (0.007)
	χ [10^3 Pa ²]	8	62	35	14	*14
Zener	η [Pas]	5.7	4.7	3.7	4.5	4.7 (0.8)
	μ_1 [kPa]	1.57	1.57	1.48	1.53	1.54 (0.04)
	μ_2 [kPa]	1.65	1.68	1.57	1.45	1.59 (0.10)
	χ [10^3 Pa ²]	15	37	12	10	*3
Jeffreys	η_1 [Pas]	50.7	72.6	99.2	53.8	69.1 (22.3)
	η_2 [Pas]	1.3	1.8	1.9	1.3	1.6 (0.3)
	μ [kPa]	2.57	2.32	2.04	2.28	2.30 (0.22)
	χ [10^3 Pa ²]	25	124	81	40	*55
erweitertes Zener	η [Pas]	5.1	4.7	3.7	4.6	4.5 (0.6)
	μ_1 [kPa]	0.03	1.57	1.48	1.49	1.14 (0.74)
	μ_2 [kPa]	6.35	1.68	1.57	1.58	2.80 (2.37)
	α	0.34	1	1	0.95	0.82 (0.32)
	χ [10^3 Pa ²]	7	37	12	10	*106

Proband #4, Leber-MRE. Die viskoelastischen Kenngrößen entsprechend der sechs rheologischen Modelle in den vier Wiederholungsuntersuchungen sind mit der Fit-Güte χ (2–25) aufgelistet. In der rechten Spalte sind die Mittelwerte (\pm SD) angegeben (außer bei χ^*). Zur Berechnung von χ^* werden die Mittelwerte der entsprechenden Größen und des experimentellen G in Gleichung (2–25) eingesetzt.

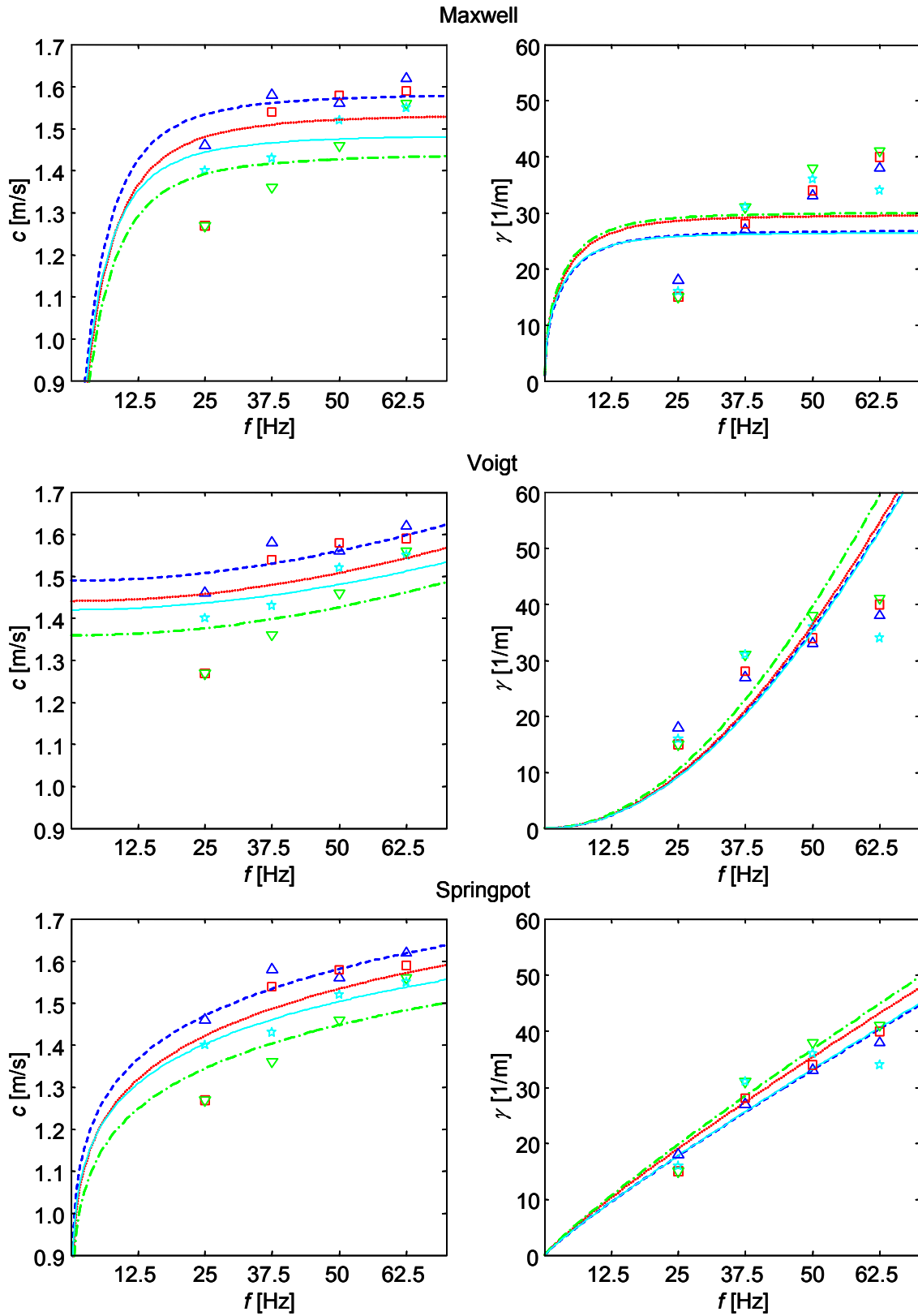


Abbildung 4.9: (Fortsetzung auf nächster Seite)

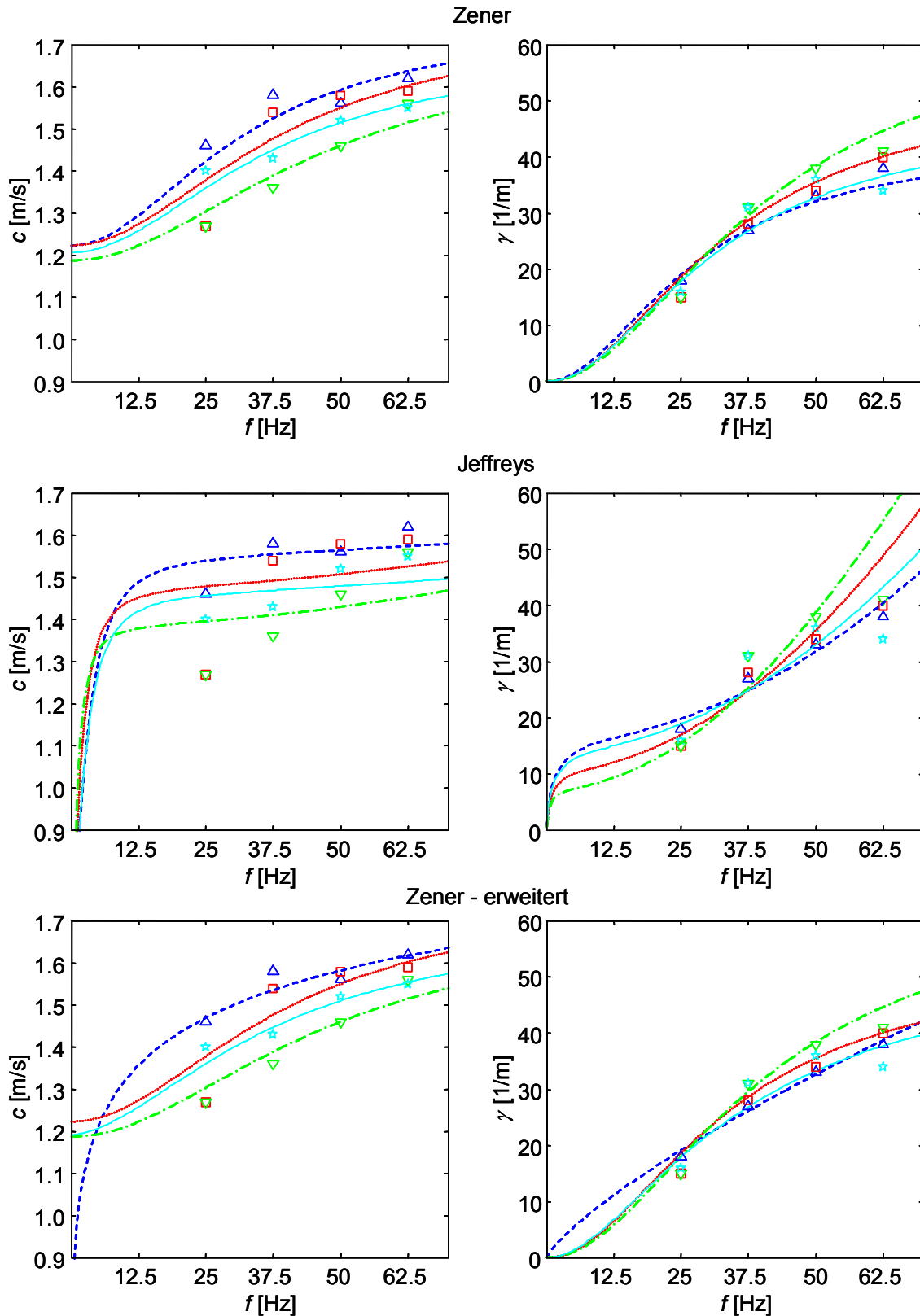


Abbildung 4.9: Experimentelle Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren der Leber des Probanden #4 in vier Wiederholungsuntersuchungen mit den angepassten Dispersionsfunktionen.

Die experimentellen Phasengeschwindigkeiten c und Dämpfungsfaktoren γ (Symbole) der Leber des Probanden #4 und die daran angepassten Dispersionsfunktionen (Liniendiagramme) der sechs rheologischen Modelle. Die vier Wiederholungsuntersuchungen sind mit den in Abbildung 4.6 angegebenen Symbolen, Farben und Linienarten dargestellt und werden in Tabelle 4.4 mit den Experiment-Nummern 1–4 bezeichnet.

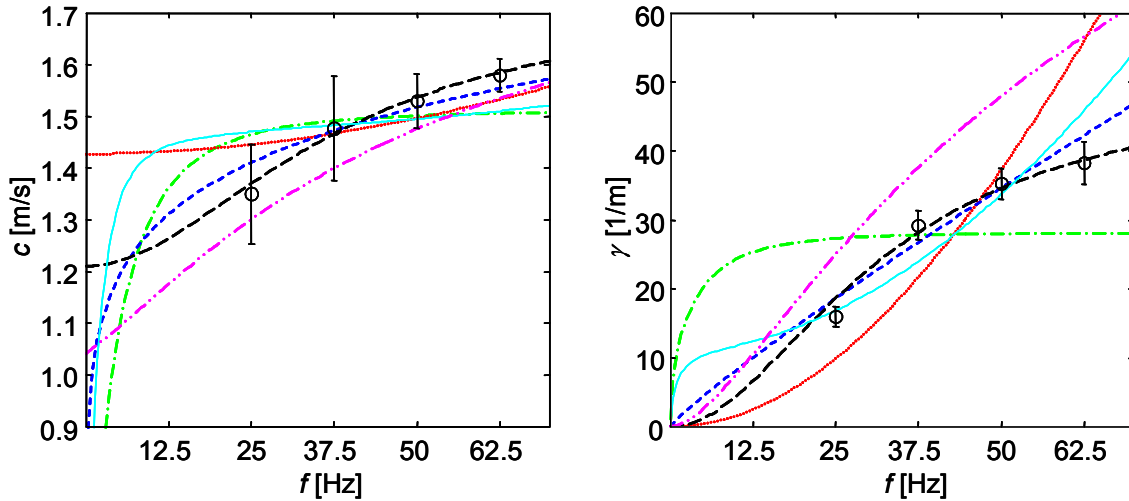


Abbildung 4.10: Mittlere Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren der Leber des Probanden #4 mit den Dispersionsfunktionen.

Phasengeschwindigkeit c und Dämpfungsfaktor γ der Leber des Probanden #4. Die Dispersionsfunktionen der sechs rheologischen Modelle mit den in Abbildung 4.7 angegebenen Farben und Linienarten werden aus den Mittelwerten der viskoelastischen Kenngrößen in Tabelle 4.4 berechnet und sind mit den Mittelwerten (Fehlerbalken zeigen die SD) der experimentellen c und γ über die vier Wiederholungsuntersuchungen aufgetragen.

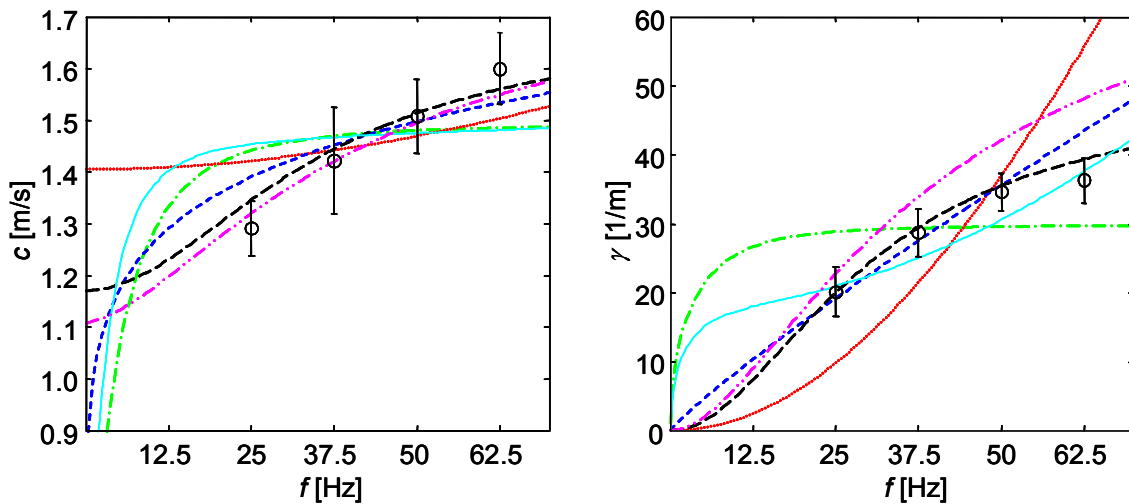


Abbildung 4.11: Interindividuell gemittelte Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren in Leber mit den Dispersionsfunktionen.

Phasengeschwindigkeit c und Dämpfungsfaktor γ in Lebergewebe. Die Dispersionsfunktionen der sechs rheologischen Modelle mit den in Abbildung 4.7 angegebenen Farben und Linienarten werden aus den interindividuellen Mittelwerten der viskoelastischen Kenngrößen in Tabelle 4.5 berechnet und sind mit den experimentellen, interindividuellen Mittelwerten (Fehlerbalken zeigen die SD) aufgetragen.

Tabelle 4.5: Die mittleren viskoelastischen Kenngrößen der Leber fünf Freiwilliger.

		Untersuchungsperson / Alter [a]					
MODELL		#1 / 25	#2 / 34	#3 / 35	#4 / 37	#5 / 46	Mittelwert
Maxwell	η [Pas]	29.6 (5.0)	21.3 (2.5)	25.5 (3.1)	28.2 (2.6)	26.6 (1.8)	26.2 (3.2)
	μ [kPa]	2.63 (0.42)	2.05 (0.08)	2.30 (0.08)	2.41 (0.20)	2.36 (0.26)	2.35 (0.21)
	χ^* [10^3 Pa ²]	180	86	77	97	157	**105
Voigt	η [Pas]	2.6 (0.6)	2.2 (0.2)	2.3 (0.1)	2.5 (0.2)	2.3 (0.4)	2.4 (0.2)
	μ [kPa]	2.33 (0.36)	1.78 (0.08)	2.03 (0.10)	2.14 (0.16)	2.09 (0.21)	2.07 (0.20)
	χ^* [10^3 Pa ²]	189	114	134	79	197	**130
Springpot	μ [kPa]	4.54 (1.05)	3.41 (0.23)	3.84 (0.19)	4.03 (0.38)	3.87 (0.61)	3.94 (0.41)
	α	0.211 (0.010)	0.227 (0.018)	0.216 (0.015)	0.211 (0.007)	0.207 (0.010)	0.214 (0.008)
	χ^* [10^3 Pa ²]	79	35	32	14	88	**36
Zener	η [Pas]	5.2 (0.6)	4.3 (0.4)	5.2 (0.3)	4.7 (0.8)	4.9 (0.5)	4.9 (0.4)
	μ_1 [kPa]	1.65 (0.31)	1.22 (0.13)	1.35 (0.11)	1.54 (0.04)	1.45 (0.14)	1.44 (0.17)
	μ_2 [kPa]	1.76 (0.38)	1.42 (0.10)	1.50 (0.08)	1.59 (0.10)	1.52 (0.22)	1.56 (0.13)
	χ^* [10^3 Pa ²]	40	15	13	3	48	**12
Jeffreys	η_1 [Pas]	48.6 (27.2)	31.3 (8.4)	33.7 (9.6)	69.1 (22.3)	30.9 (7.2)	42.7 (16.4)
	η_2 [Pas]	1.0 (0.9)	0.8 (0.3)	0.6 (0.5)	1.6 (0.3)	0.4 (0.4)	0.9 (0.5)
	μ [kPa]	2.57 (0.39)	2.01 (0.05)	2.28 (0.06)	2.30 (0.22)	2.34 (0.26)	2.30 (0.20)
	χ^* [10^3 Pa ²]	165	77	71	55	155	**96
erweitertes Zener	η [Pas]	5.2 (0.5)	4.3 (0.4)	5.8 (0.9)	4.5 (0.6)	4.9 (0.5)	4.9 (0.6)
	μ_1 [kPa]	1.59 (0.19)	1.22 (0.13)	1.05 (0.54)	1.14 (0.74)	1.45 (0.14)	1.29 (0.22)
	μ_2 [kPa]	2.10 (0.99)	1.42 (0.10)	2.30 (1.54)	2.80 (2.37)	1.52 (0.22)	2.03 (0.57)
	α	0.94 (0.13)	1 (0)	0.85 (0.30)	0.82 (0.32)	1 (0)	0.92 (0.08)
	χ^* [10^3 Pa ²]	51	15	52	106	48	**34

Mittlere viskoelastische Kenngrößen der Leber fünf Freiwilliger. χ^* stellt die quadratische Abweichung der Messdaten von der modellabhängigen G -Dispersion mit den entsprechenden Kenngrößen dar. In der rechten Spalte sind die interindividuellen Mittelwerte (\pm SD) angegeben (außer bei χ^{**}). Zur Berechnung von χ^{**} werden die interindividuellen Mittelwerte der entsprechenden Größen und des experimentellen G in Gleichung (2–25) eingesetzt.

4.2.5 Diskussion

In der vorangegangenen Studie wurde erstmalig mittels Mehrfrequenz-MRE das rheologische Verhalten des Gehirns und der Leber in-vivo untersucht. Zur Erforschung der viskoelastischen Eigenschaften beider Gewebe können MRE-Daten über einen ausgedehnten spektralen Bereich auch unter Verwendung der Einzelfrequenztechnik erhoben werden. In diesem Fall ist es allerdings erforderlich, mehrere zeitlich-aufgelöste Untersuchungen mit unterschiedlichen Anregungsfrequenzen durchzuführen, wie es an Gewebeproben demonstriert wurde [49, 53, 54, 55]. Im Vergleich zu dieser Vorgehensweise erlaubt die Mehrfrequenztechnik eine Beschleunigung um den Faktor der Anzahl der Anregungsfrequenzen. Außerdem werden in der Mehrfrequenz-MRE die Wellenbilder im gleichen Vibrationszustand aufgenommen, was zu einer verbesserten Reproduzierbarkeit der Daten beiträgt.

In der vorgestellten Studie war es möglich, die untersuchten Organe effizient mit der Mehrfrequenztechnik anzuregen. Die aus den Wellenbildern gewonnenen Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren stimmen sehr gut mit den mittels Einzelfrequenzanregung bestimmten Werten überein. In Pilotstudien unter Verwendung der Leber-MRE [95] und der Gehirn-MRE [86] wurden bereits die Konsistenz der ermittelten Elastizitäten und ihre Unabhängigkeit von der Art der Anregung demonstriert.

Wie schon in der Leberstudie mit Einzelfrequenzanregung (siehe Abschnitt 4.1) beobachtet, weisen auch in den Mehrfrequenzuntersuchungen die Bilder der Phasengeschwindigkeit sowie des Dämpfungsfaktors eine große räumliche Streuung auf. Dagegen ist die Varianz der räumlichen Medianwerte vergleichsweise gering. Während die räumliche Streuung von c und γ hauptsächlich auf die Heterogenität der viskoelastischen Eigenschaften zurückgeht, hat die Varianz der gemittelten Größen vor allem experimentelle Gründe. Zum einen können aufgrund einer falschen Schichtpositionierung die bestimmten c - und γ -Werte bei allen Frequenzen einen Fehler aufweisen. Die Phasengeschwindigkeiten werden in der Leber-MRE über- und in der Gehirn-MRE unterschätzt, wenn die Position der Schicht von den in den Abbildungen 3.10 und 3.11 skizzierten Bereichen abweicht [37, 86]. Ein solcher Fall ist in einer Gehirnuntersuchung (Experiment #3) des Probanden #1 gegeben. Wegen der deutlich unterschätzten Phasengeschwindigkeiten weichen die viskoelastischen Kenngrößen dieser Untersuchung von denen der anderen drei Untersuchungen verhältnismäßig stark ab (siehe Abbildung 4.6 und Tabelle 4.2). Andererseits gibt es Fehleranteile, die von der Länge der Wellen abhängen und demzufolge frequenzabhängig sind. Darunter fallen Inversionsartefakte aufgrund von Diskretisierung und Rauschen [87] sowie destruktive Interferenzen, die bei Anregung einer Eigenfrequenz auftreten können. Die Mehrfrequenz-MRE ist in der Lage, frequenzabhängige Fehler auszugleichen, wie anhand der Untersuchung #2 des Gehirns des Probanden #1 deutlich wird. Die im Vergleich zu den Experimenten #1 und #4 unterschiedliche Phasengeschwindigkeit bei 25 Hz hat, insbesondere unter Verwendung des Springpot- und des Zener-Modells, keinen wesentlichen

Einfluss auf die viskoelastischen Kenngrößen (siehe Abbildung 4.6 und Tabelle 4.2). Diese Kompensation frequenzabhängiger Artefakte stellt einen großen Vorteil der Mehrfrequenz-MRE dar.

Je mehr Freiheitsgrade ein rheologisches Modell besitzt, desto genauer können seine Dispersionsfunktionen an die Daten einzelner Mehrfrequenzuntersuchungen angeglichen werden. Allerdings reduziert die Erhöhung der Freiheitsgrade die Aussagekraft der bestimmten viskoelastischen Kenngrößen, da deren Anfälligkeit für experimentelle Fehler und Rauschen steigt. In der daraus resultierenden größeren Streuung der Viskoelastizitäten sind die hohen χ^* -Werte des erweiterten Zener-Modells im Vergleich zum Drei-Parameter Zener-Modell in den Leberuntersuchungen der Probanden #1, #3 und #4 begründet (siehe Tabelle 4.5). Diese Instabilität des Vier-Parameter Modells gegenüber Schwankungen in den Messdaten bedeutet einen großen Nachteil, da die Reproduzierbarkeit der diagnostischen Parameter in der medizinischen Bildgebung ein wichtiges Qualitätsmerkmal ausmacht [96]. Dagegen stellen sich in der präsentierten Studie das Springpot- und das Drei-Parameter Zener-Modell als besonders wertvoll heraus. Die viskoelastischen Kenngrößen können unter Verwendung beider Modelle reproduziert werden. Das Zener-Modell ermöglicht die beste Charakterisierung des viskoelastischen Verhaltens der Leber und des Gehirns im Vergleich zu allen anderen in dieser Arbeit untersuchten Modellen, während diese Eigenschaft auf das Springpot-Modell innerhalb der Gruppe der Modelle mit zwei Freiheitsgraden zutrifft. Ferner besitzen beide Modelle die oben diskutierte Fähigkeit zur Kompensation frequenzabhängiger Artefakte. Aus diesen Gründen werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit das Springpot- und das Zener-Modell zur Interpretation der Daten verwendet.

In den Gehirnuntersuchungen wird eine geringere Elastizität μ_1 des Zener-Modells und ein größerer α -Parameter des Springpot-Modells als in den Leberuntersuchungen beobachtet. μ_1 ist der untere Grenzwert ($\omega \rightarrow 0$) des komplexen Moduls (siehe Tabelle 2.2) und entspricht dem relaxierten elastischen Modul [57], während α ein Maß für die Verflüssigung eines Materials ist (siehe Abschnitt 2.1.2). Folglich lassen die Resultate der hier präsentierten Studie den Schluss zu, dass in gesunden Probanden Gehirngewebe weicher und flüssig-viskoser ist als Lebergewebe. Diese Aussage wurde schon in einer Veröffentlichung [97] getroffen, in der Datensätze des gleichen Probandenkollektivs analysiert wurden. Allerdings unterscheiden sich die in Klatt et al. angegebenen viskoelastischen Kenngrößen von den hier ermittelten Werten, da das Auswerteverfahren zwischenzeitlich optimiert worden ist.

Neben diesem Bericht über vorläufige Resultate der hier präsentierten Untersuchungen stellt eine 2D-Studie unter Verwendung der Einzelfrequenzanregung [47] die einzige Arbeit in der Literatur dar, in der das mechanische Verhalten des Gehirns in-vivo mittels MRE bei mehr als einer Frequenz untersucht wurde. Sack et al. bestimmten die viskoelastischen Kenngrößen des Voigt-Modells separat aus 25 Hz- und 50 Hz-Wellendaten und beobachteten eine Abweichung des Elastizitätsparameters von 33%. Sie folgerten, dass sich das Voigt-Modell nicht eignet, das rheologische Verhalten des Gehirns

gesunder Probanden zu beschreiben. Die in Abschnitt 4.2.3 berechneten Fit-Güten stützen diese Aussage, da sie unter Verwendung des Voigt-Modells einen maximalen Wert aufweisen (siehe Tabelle 4.3).

Die hier erzielten Ergebnisse stehen in Einklang mit den Daten von Hamhaber et al. [45], die mittels Einzelfrequenz-MRE (83.33 Hz-Anregung) die Phasengeschwindigkeit des Gehirns entlang der Ausbreitungsrichtung der Wellen in drei Dimensionen ermittelten. Der von ihnen bestimmte Wert $c = (1.88 \pm 0.58) \text{ m s}^{-1}$ ist konform mit den Mittelwerten des Gesamtkollektivs. Beispielsweise ergibt sich unter Verwendung der Kenngrößen des Zener-Modells (siehe Tabelle 4.3) mittels der Gleichungen (2–13.4) und (2–22.1) eine Geschwindigkeit $c = (1.50 \pm 0.05) \text{ m s}^{-1}$. Diese Übereinstimmung ist umso bemerkenswerter, als in [45] eine Anregungseinheit verwendet wurde, die dem Schädel eine Oszillation um die Transversalachse („Nein-Bewegung“) und nicht, wie in den Mehrfrequenzuntersuchungen, um die Koronarachse („Nick-Bewegung“) auferlegte (siehe Abbildung 3.3.b).

Während in der hier präsentierten Arbeit, in [45] und in [47] die räumliche Mittelwertbildung über das segmentierte Gehirn erfolgte, berechneten andere MRE-Gruppen die mechanischen Eigenschaften der grauen und der weißen Substanz getrennt [44, 46, 48, 98]. So wurden mittels 2D-MRE Steifigkeiten ν der grauen und der weißen Substanz von 5 kPa – 12 kPa bzw. 12 kPa – 16 kPa bestimmt [46, 48, 98]. Das sich aus den mittleren Elastizitäten des Zener-Modells in Tabelle 4.3 ergebende Hochfrequenzlimit des komplexen Moduls (siehe Tabelle 2.2) des Gehirns liegt mit $(2.65 \pm 0.13) \text{ kPa}$ deutlich unter diesen Werten. Methodische Unterschiede können Grund der Abweichungen sein. In den drei Arbeiten wurde ein Beißholz verwendet, um dem Schädel eine Oszillation um die Transversalachse („Nein-Bewegung“) aufzuerlegen und sie berücksichtigten in ihren Auswerteverfahren nicht die Absorptionseigenschaften des Gewebes. Darüber hinaus können in McCracken et al. [98] höherfrequente Anteile aufgrund der transienten Anregung eine Ursache der hohen ν -Werte sein.

Dagegen ähneln die Resultate der 3D-MRE in Green et al. [44], die ebenfalls ein Beißholz („Nein-Bewegung“) als Anregungseinheit verwendeten, den Ergebnissen der hier präsentierten Studie. Die in [44] mittels 90 Hz-Anregung bestimmten Realteile des komplexen Moduls betragen in der grauen und in der weißen Substanz $\Re\{G\} = (3.1 \pm 0.1) \text{ kPa}$ bzw. $\Re\{G\} = (2.7 \pm 0.1) \text{ kPa}$, wohingegen die Berechnung des komplexen Moduls des Zener-Modells (2–13.4) mit den entsprechenden Mittelwerten in Tabelle 4.3 $\Re\{G\} = (2.2 \pm 0.2) \text{ kPa}$ ergibt. Es spricht für die Qualität der Gehirnuntersuchungen mittels Mehrfrequenz-MRE, dass sich ihre Ergebnisse mit den Resultaten der 3D-Studien decken [45] bzw. annähernd decken [44], obwohl in diesen Studien eine andere Oszillationsachse des Schädels vorgegeben und in [45] sogar eine grundlegend unterschiedliche Methode der Datenauswertung gewählt wurde.

Larrat et al. [53] und Vappou et al. [54] untersuchten die Dispersionseigenschaften ex-vivo tierischer Gehirngewebe unter Verwendung der Einzelfrequenz-MRE. Larrat et al. beobachteten im Frequenzbereich 200 Hz – 1000 Hz ein Potenzgesetz für die Frequenzabhängigkeit des komplexen Moduls, wie es dem Springpot-Modell inhärent ist. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit der guten Anwendbarkeit des Springpot-Modells zur Charakterisierung der viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns in Abschnitt 4.2.3. Die in [54] berechneten komplexen Module stimmen mit den hier ermittelten Modulen nur in den Imaginärteilen überein und weisen in den Realteilen niedrigere Werte (etwa 1 kPa) auf. Dieses Phänomen eines veränderten Materialverhaltens exzidiert im Vergleich zu lebender Gewebe wurde schon in einer Studie an Schweinegehirn beschrieben, in der Eindruckversuche zur Bestimmung von G durchgeführt wurden [10]. Mögliche Ursachen stellen unter anderem der Wegfall des interzellulären Drucks, des Stoffwechsels und der Perfusion in nicht lebenden Geweben dar. Aus den gleichen Gründen können sich die mittels Rheometer bestimmten viskoelastischen Kenngrößen humaner Gehirngewebeproben [99, 100] von denen in lebenden Organismen unterscheiden. Während die Messwerte in [99] mit denen der Mehrfrequenz-MRE übereinstimmen, liegen sie in [100] in einem um den Faktor 10 höheren Bereich. Auch in Untersuchungen an Gewebeproben von Rinder- [1] und Schweinegehirnen [7] wurde ein festeres Materialverhalten als in humanem Gehirn in-vivo beobachtet. Neben unterschiedlicher viskoelastischer Eigenschaften der in-vivo und ex-vivo Gewebe können die Gründe der Abweichungen zwischen Rheometer- und MRE-Untersuchungen in den Versuchsbedingungen liegen. So haben beispielsweise die Temperatur der Probe, der Zeitraum zwischen Untersuchung und Entnahme des Organs aus dem Körper und die Kompression der Probe zwischen den Rheometerplatten signifikanten Einfluss auf die viskoelastischen Kenngrößen, die sich mit sinkender Proben temperatur, Dauer der Post-Mortem Zeit und steigendem Plattendruck erhöhen [101].

Im Gegensatz zur Viskoelastizität des Gehirns besteht ein breiter Konsens in der MRE-Literatur hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften gesunden, humanen Lebergewebes, die in bisherigen Studien unter Verwendung der Einzelfrequenzanregung erforscht wurden [38, 39, 102]. In 3D-Untersuchungen bestimmten Huwart et al. [102] viskoelastische Kenngrößen des Voigt-Modells $\mu = (2.1 \pm 0.3)$ kPa und $\eta = (1.7 \pm 0.2)$ Pa s mittels Helmholtz-Inversion aus 65 Hz-Wellendaten. Während der Elastizitätsparameter mit dem in dieser Arbeit bestimmten Wert übereinstimmt, weicht der Viskositätsparameter leicht ab (siehe Tabelle 4.5). Auch die in Yin et al. [39] und in Rouviere et al. [38] mittels 2D-Analyse lokaler Wellenlängen (LFE) [22, 103] bestimmten Steifigkeiten $\nu = (2.2 \pm 0.3)$ kPa und $\nu = (2.0 \pm 0.3)$ kPa bei 60 Hz bzw. 90 Hz sind mit den Ergebnissen in Abschnitt 4.2.4 konform. Beispielsweise erhält man mit den mittleren Kenngrößen des Springpot-Modells in Tabelle 4.5 und den entsprechenden Anregungsfrequenzen unter Verwendung der Gleichungen (2–13.3), (2–22.1) und (2–23) Steifigkeiten $\nu = (2.4 \pm 0.2)$ kPa und $\nu = (2.7 \pm 0.3)$ kPa.

Neben der in Unterkapitel 4.3 präsentierten Studie an gesunden Freiwilligen und Patienten mit Leberfibrose, deren vorläufige Resultate an anderer Stelle veröffentlicht wurden [95, 104], beinhaltet Abschnitt 4.2.4 die einzige in-vivo MRE-Studie, in der Mehrfrequenzwellendaten humaner Leber analysiert werden. Kruse et al. [49] und Robert et al. [55] untersuchten mittels Einzelfrequenztechnik Schweineleberproben im Frequenzbereich 75 Hz – 300 Hz bzw. Rinderleberproben im Frequenzbereich 40 Hz – 100 Hz. Beide Autoren beobachteten Dispersionseigenschaften des Lebergewebes. Die in Kruse et al. ermittelten viskoelastischen Kenngrößen des Voigt-Modells $\mu = 2.7$ kPa und $\eta = 10.3$ Pa s weichen von den Werten in Tabelle 4.5 ab. Neben grundlegenden Unterschieden zwischen tierischen Leberproben und humaner in-vivo Leber liegen mögliche Gründe der Abweichung in dem sich unterscheidenden experimentellen Frequenzbereich und in der Nichtberücksichtigung der Dämpfungsdispersion in [49]. Robert et al. beobachteten in ihren Untersuchungen ein Potenzgesetz für G , was in Übereinstimmung mit der guten Anwendbarkeit des Springpot-Modells (siehe Gleichung (2–13.3)) zur viskoelastischen Charakterisierung des Lebergewebes in Abschnitt 4.2.4 steht. Die in [55] angegebenen Module und die mittels Mehrfrequenz-MRE bestimmt unterscheiden sich um maximal 0.3 kPa.

Die mechanischen Eigenschaften humaner Leber wurden in-vivo auch schon in USE-Studien unter Verwendung eines sinusoidalen Anregungsimpulses von 20 ms Dauer bestimmt [40, 42, 43]. In der USE wird die Geschwindigkeit einer 50 Hz-Welle aufgezeichnet und die Steifigkeit ν mittels Gleichung (2–23) berechnet. Diese Vorgehensweise impliziert ein ungedämpftes und zeitharmonisches Materialverhalten, was aufgrund der experimentellen Durchführung mit einer transienten Anregung Abweichungen von den tatsächlichen mechanischen Kenngrößen erwarten lässt. Tatsächlich liegen die dort ermittelten Steifigkeiten oberhalb der Werte in der MRE-Literatur.

Die Dispersion des komplexen Moduls tierischer Leberproben wurde mittels Rheometer in einem großen Frequenzbereich untersucht (0.01 Hz – 20 Hz [4], 0.1 Hz – 400 Hz [3], 1.3 kHz – 10 kHz [8]). Die Kenngrößen des Springpot-Modells in Tabelle 4.5 ergeben mit Gleichung (2–13.3) $|G| = (4.6 \pm 0.4)$ kPa bei der niedrigsten in Valtorta et al. [8] verwendeten Anregungsfrequenz ($f = 1.3$ kHz) und stehen in guter Übereinstimmung mit dieser Studie. Dahingegen werden in Liu et al. [4] und in Kiss et al. [3] höhere Werte angegeben als mittels Mehrfrequenz-MRE bestimmt. Dieser Trend einer Überschätzung der in Rheometeruntersuchungen aufgenommenen Daten kann in den Versuchsbedingungen begründet sein [101] (siehe oben).

Die entwickelte Mehrfrequenztechnik bietet die Möglichkeit, das viskoelastische Verhalten humanen Gewebes in-vivo in einem einzigen, zeitlich-aufgelösten MRE-Experiment zu untersuchen. Wie oben ausgeführt wird aufgrund der zusätzlich gewonnenen, spektralen Information die Genauigkeit gegenüber der konventionellen MRE erhöht. Im folgenden Unterkapitel wird untersucht, inwieweit die mittels Mehrfrequenz-MRE bestimmten, viskoelastischen Kenngrößen der Leber als diagnostische Parameter bei der Fibrose eingesetzt und ob anhand dieser Größen gesunde Probanden unterschieden

werden können. Dabei wird das Springpot-Modell und das Zener-Modell verwendet, die im Vergleich zu den anderen in dieser Arbeit studierten Modelle das viskoelastische Verhalten sowohl des Gehirns als auch des Lebergewebes am besten beschreiben.

4.3 Mehrfrequenz-MRE zur Diagnose der Leberfibrose

4.3.1 Probandenkollektiv

Die Gruppe der gesunden Probanden umfasste 18 Freiwillige (10 weiblich, 8 männlich, mittleres Alter: 34.2 ± 6.3 Jahre). Das Patientenkollektiv bestand aus 10 Untersuchungspersonen (4 weiblich, 6 männlich, mittleres Alter: 59.7 ± 8.8 Jahre), bei denen zuvor ein Fibrosegrad F3 oder F4 gemäß der METAVIR-Skala (siehe Abbildung 2.4) mittels Leberbiopsie diagnostiziert wurde. Der Zeitraum zwischen Leberbiopsie und MRE-Untersuchung betrug zwischen 2 Wochen und 18 Monaten. Die gesunden Freiwilligen werden im Weiteren mit $V1 - V18$ und die Patienten mit $P1 - P10$ bezeichnet. Jeder Proband wurde mindestens zweimal mittels Mehrfrequenz-MRE (siehe Abschnitt 3.3.3) der Leber in unterschiedlichen Bildebenen untersucht. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde an den vier Freiwilligen mit der höchsten Anzahl an Wiederholungsuntersuchungen ($V1 - V4$) überprüft. Die demographischen Daten der gesunden Freiwilligen und der Patienten sind mit den Anzahlen an Wiederholungsuntersuchungen und Untersuchungstagen in Tabelle 4.8 bzw. 4.9 angegeben.

4.3.2 Ergebnisse

Jeweils eine Mehrfrequenzuntersuchung der Leber eines gesunden Freiwilligen ($V1$) und eines Patienten mit Leberfibrose ($P1$) ist in Abbildung 4.12 illustriert. Es ist klar zu erkennen, dass in beiden Fällen die Wellenlängen mit steigender Frequenz abnehmen. Außerdem sind die Wellenlängen in der fibrotischen Leber bei gleicher Anregungsfrequenz größer als in der gesunden Leber, was auf eine größere Steifigkeit des Organs hinweist. Darüber hinaus wird die Wellenenergie in der Patientenleber weniger stark absorbiert. Diese Beobachtung wird in den Abbildungen 4.13 und 4.14 bestätigt, in denen die mittels der Gleichungen (2–24), (2–22.1) und (2–22.2) aus $U(\mathbf{r}, \omega)$ berechneten orts aufgelösten Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren der Experimente in Abbildung 4.12 dargestellt sind. In der fibrotischen Leber werden höhere c - und geringere γ -Werte als in der Leber des gesunden Freiwilligen bestimmt. Ein weiteres Anzeichen für die stärkere Absorption mechanischer Energie in der Leber des Probanden $V1$ ist durch die Lage des ROI 's gegeben, innerhalb dessen die Messdaten räumlich gemittelt werden. Das ROI enthält Voxel in der segmentierten Leber der entsprechenden Bildebene mit überdurchschnittlichen, mechanischen Vibrationsamplituden (siehe Abschnitt 3.4). In der Leber des Patienten $P1$ reicht das ROI tief in zentrale Bereiche der Leber

hinein, während es sich in der gesunden Leber insbesondere bei höheren Frequenzen auf den Randbereich des Organs beschränkt. Weiterhin ist gut zu erkennen, dass sowohl c als auch γ mit der Frequenz ansteigen. Diese Dispersion ist in Abbildung 4.15 anhand der gemittelten Messgrößen illustriert. Die Mittelwerte in Tabelle 4.6 ($V1$) bzw. in Tabelle 4.7 ($P1$) stellen die viskoelastischen Kenngrößen der entsprechenden Fitfunktionen dar. In diesen Tabellen sind zudem die in allen Wiederholungsuntersuchungen der beiden Probanden bestimmten viskoelastischen Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells aufgelistet. Alle Kenngrößen besitzen in der Patientenleber einen höheren Wert, bis auf den Parameter α , für den kein signifikanter Unterschied zwischen $V1$ und $P1$ besteht. Ein interindividueller Vergleich von χ und χ^* liefert, dass die Dispersion der Messgrößen des gesunden Freiwilligen besser mit beiden Modellen beschrieben wird als die des Patienten. Die Untersuchung #9 tritt in Tabelle 4.6 als Ausreißer hervor, wobei sich eine größere Abweichung von der Messreihe mittels Zener-Anpassung als mittels Springpot-Anpassung ergibt.

Die individuellen Mittelwerte aller an der Studie beteiligten gesunden Freiwilligen und Patienten sind in Tabelle 4.8 bzw. 4.9 aufgeführt. Anhand Tabelle 4.8 wird deutlich, dass die schon bei $V1$ beobachtete Instabilität des Zener-Modells auch bei anderen gesunden Freiwilligen auftritt. Abweichungen einzelner Messdaten bewirken eine wesentlich größere Variation der Fit-Kenngrößen des Zener- als der des Springpot-Modells. Die Mittelwerte der Kenngrößen aller Untersuchungspersonen sind in den Abbildungen 4.16 und 4.17 im viskoelastischen Parameterraum des Springpot- bzw. des Zener-Modells dargestellt. Zusätzlich sind die individuellen 95%-Konfidenzintervalle der viskoelastischen Kenngrößen der vier gesunden Freiwilligen mit der höchsten Anzahl an Wiederholungsuntersuchungen ($V1 - V4$) eingezeichnet. Die Konfidenzintervalle der Freiwilligen $V1$ und $V2$ sowie $V1$ und $V4$ sind im Parameterraum des Springpot-Modells gut separierbar, während im Parameterraum des Zener-Modells sich alle Ellipsen überlappen. Zum Beispiel werden signifikant größere Leberelastizitäten μ des Springpot-Modells in $V2$, $V3$ und $V4$ im Vergleich zu $V1$ bestimmt ($p < 0.05$). Hinsichtlich des Parameters α sind $V1$ und $V4$ sowie $V3$ und $V4$ verschieden ($p < 0.05$). Demgegenüber liefert unter Verwendung des Zener-Modells einzig die Kenngröße μ_2 eine signifikante Unterscheidung, jedoch ausschließlich zwischen $V1$ und $V2$ ($p < 0.05$).

Die Gruppe der Gesunden unterscheidet sich signifikant von den Patienten in allen Kenngrößen des Zener-Modells (μ_1 und μ_2 : $p < 0.01$; η : $p < 0.05$). Bezüglich der Parameter des Springpot-Modells ist nur anhand μ eine Unterscheidung beider Kollektive möglich ($p < 0.01$). Diese Ergebnisse folgen direkt aus den Verteilungen der individuell gemittelten viskoelastischen Kenngrößen, die in den Abbildungen 4.16 und 4.17 dargestellt sind. Während unter Verwendung des Springpot-Modells ausschließlich μ mit der Erkrankung der Leber korreliert, werden mittels Zener-Modell tendenziell höhere Werte in allen Kenngrößen der Patienten beobachtet. Dabei ist in der Projektion auf die (μ_1 / μ_2) -Ebene in Abbildung 4.17 eine lineare Abhängigkeit von μ_1 und μ_2 erkennbar. Der in

Abbildung 4.16 eingezeichnete Schwellwert $\mu_s = 6.20$ kPa ergibt eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 100% mit den beiden falsch-negativ bewerteten Patienten $P 3$ und $P 8$. Dahingegen liefert das Separations-Ellipsoid mit den Halbachsen $a_1 = 3$, $a_2 = 2.75$ und $a_3 = 25$ in Abbildung 4.17 eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 94.4% mit jeweils einem falsch-negativ bewerteten Patienten ($P 3$) und einem falsch-positiv bewerteten gesunden Freiwilligen ($V 10$).

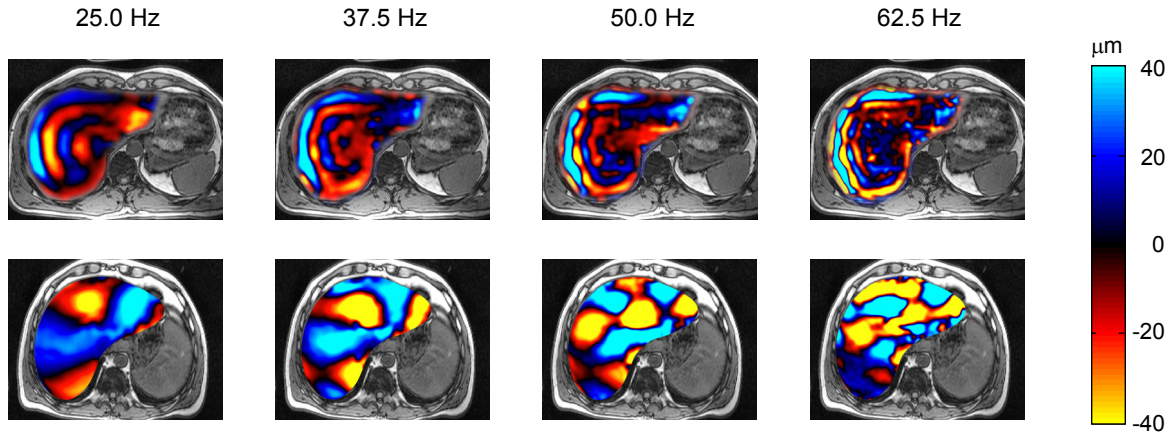


Abbildung 4.12: Wellenbilder der Mehrfrequenz-MRE Untersuchungen der Leber des gesunden Freiwilligen $V 1$ und des Patienten $P 1$.

Mehrfrequenz-MRE Untersuchungen der Leber des gesunden Freiwilligen $V 1$ (oben) und des Patienten $P 1$ (unten). Den Untersuchungen sind in Tabelle 4.6 und 4.7 die Nummer 7 bzw. die Nummer 2 zugeordnet. Zur anatomischen Orientierung überlagern die komplexen Wellenbilder $U(r, \omega)$ (Realteil) T1-gewichtete Graustufenbilder (FoV: 240 mm x 320 mm). Die Farbkodierung der Wellenbilder muss für 37.5 Hz, 50 Hz und 62.5 Hz entsprechend mit 1/2, 1/3 und 1/4 skaliert werden. Aus [104].

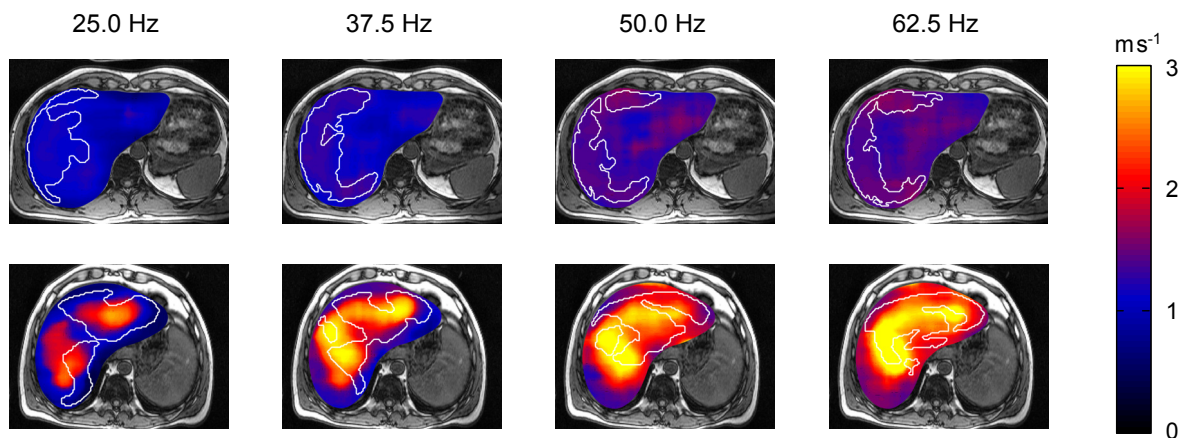


Abbildung 4.13: Bilder der Phasengeschwindigkeit äquivalent zu Abbildung 4.12.

Bilder der Phasengeschwindigkeit $c(r, \omega)$ äquivalent zu Abbildung 4.12. Bereiche mit überdurchschnittlicher Wellenenergie (ROI), in denen die Größen gemittelt werden, sind mit weißen Linien eingegrenzt.

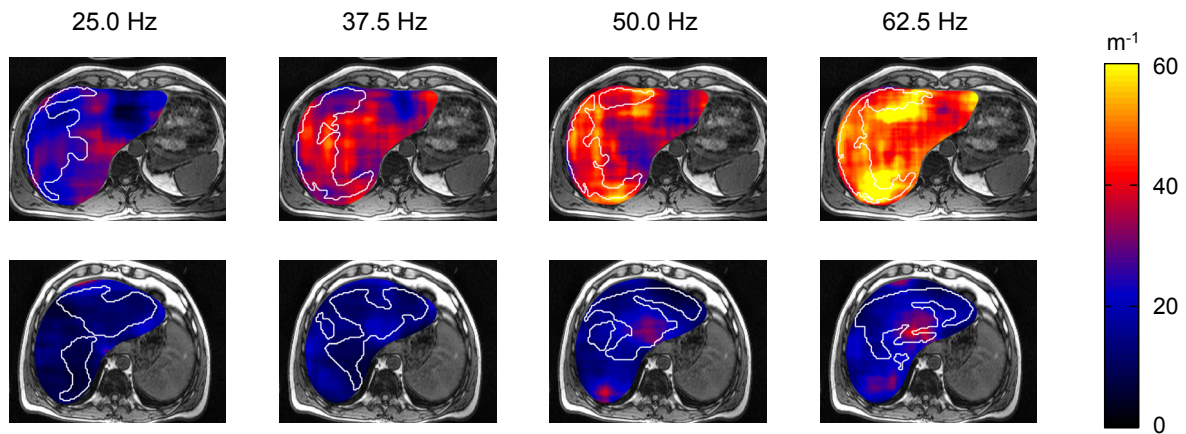


Abbildung 4.14: Bilder des Dämpfungsfaktors äquivalent zu Abbildung 4.12.

Bilder des Dämpfungsfaktors $\gamma(r, \omega)$ äquivalent zu Abbildung 4.12. Die ROI's sind mit weißen Linien eingegrenzt.

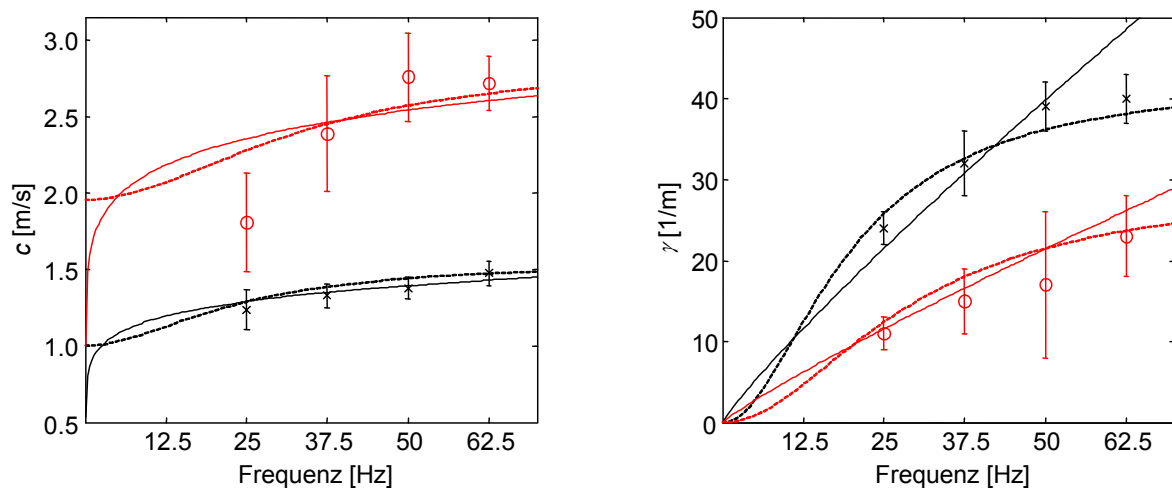


Abbildung 4.15: Dispersionsfunktionen unter Verwendung des Springpot- und des Zener-Modells in der Leber des gesunden Freiwilligen V 1 und in der Leber des Patienten P 1.

Dispersionsfunktionen der Phasengeschwindigkeit c und des Dämpfungsfaktors γ unter Verwendung des Springpot- (durchgezogene Linien) und des Zener-Modells (gestrichelte Linien) in der Leber des gesunden Freiwilligen V 1 (schwarz) und in der Leber des Patienten P 1 (rot). Die Mittelwerte (Fehlerbalken zeigen die SD) der experimentellen c - und γ -Daten über die Wiederholungsuntersuchungen sind als Kreuz- bzw. als Kreissymbole gekennzeichnet.

Tabelle 4.6: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells des gesunden Freiwilligen V 1 in vierzehn Wiederholungsuntersuchungen.

Unter- suchung	Springpot					Zener				
	μ [kPa]	α	χ [10 ³ Pa ²]	$\Delta\mu_s$ [kPa]		η [Pa s]	μ_1 [kPa]	μ_2 [kPa]	χ [10 ³ Pa ²]	Δr
# 1	3.10	0.207	55	-3.10		4.0	1.23	1.27	33	-2.5
# 2	3.47	0.211	86	-2.73		4.5	1.30	1.43	49	-2.1
# 3	3.50	0.227	14	-2.70		6.2	1.03	1.42	7	-3.2
# 4	3.49	0.247	39	-2.71		4.5	1.13	1.47	15	-2.3
# 5	3.51	0.241	27	-2.69		4.8	1.12	1.47	8	-2.4
# 6	2.68	0.213	15	-3.52		3.7	1.07	1.14	7	-3.1
# 7	2.80	0.222	15	-3.40		3.5	1.10	1.20	5	-2.7
# 8	3.63	0.225	30	-2.57		4.0	1.39	1.47	17	-1.7
# 9	4.88	0.230	101	-1.32		28.3	0.07	2.60	116	9.2
# 10	3.37	0.220	8	-2.83		5.5	1.11	1.31	9	-3.2
# 11	3.64	0.231	22	-2.56		4.5	1.29	1.62	7	-1.6
# 12	3.35	0.219	60	-2.85		6.1	1.04	1.37	44	-3.4
# 13	2.97	0.213	47	-3.23		5.5	0.96	1.26	30	-3.8
# 14	2.81	0.216	20	-3.39		4.3	1.03	1.20	8	-3.3
Mittel #1-#14	3.37 (0.54)	0.223 (0.012)	*16	*-2.83 (0.54)		6.4 (6.4)	1.06 (0.31)	1.45 (0.36)	*18	*-3.1 (3.3)

Gesunder Freiwilliger V 1, Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die viskoelastischen Kenngrößen des Springpot-Modells und des Zener-Modells in den vierzehn Wiederholungsuntersuchungen sind mit den Fit-Güten χ und den Abständen $\Delta\mu_s$ und Δr der Datenvektoren zu den diagnostischen Grenzen aufgelistet (siehe Abschnitt 3.4). In der untersten Zeile sind die Mittelwerte (\pm SD) angegeben (außer bei *). Zur Berechnung von χ^* , Δr^* und $\Delta\mu_s^*$ werden die Mittelwerte der entsprechenden Größen und des experimentellen G verwendet.

Tabelle 4.7: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells des Patienten P 1 in vier Wiederholungsuntersuchungen.

Unter- suchung	Springpot					Zener				
	μ [kPa]	α	χ [10 ³ Pa]	$\Delta\mu_s$ [kPa]		η [Pa s]	μ_1 [kPa]	μ_2 [kPa]	χ [10 ³ Pa ²]	Δr
# 1	17.83	0.282	953	11.63		12.9	3.31	5.27	580	8.0
# 2	18.48	0.210	1696	12.28		18.1	4.77	5.28	1129	12.0
# 3	15.27	0.190	3089	9.07		16.2	4.64	4.45	2572	9.9
# 4	10.36	0.193	4080	4.16		11.4	3.38	3.44	3478	5.3
Mittel #1 - #4	15.49 (3.69)	0.219 (0.043)	*1911	*9.29 (3.69)		14.7 (3.1)	4.03 (0.79)	4.61 (0.87)	*1367	*8.7 (2.8)

Patient P 1: Mehrfrequenz-MRE der Leber in vier Wiederholungsuntersuchungen mit viskoelastischen Kenngrößen, Fit-Güten und Abständen zu den diagnostischen Grenzen äquivalent zu Tab. 4.6.

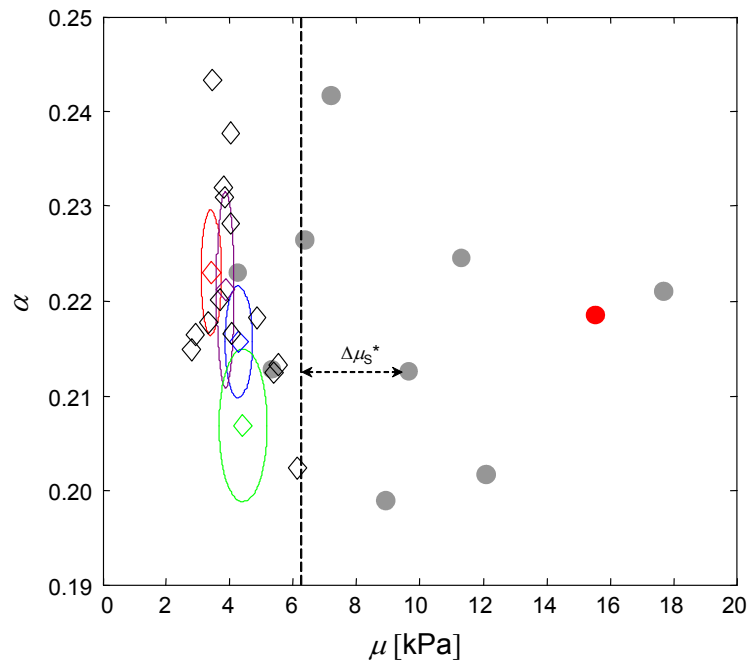


Abbildung 4.16: Individuelle Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen der Leber aller Probanden im Parameterraum des Springpot-Modells.

Springpot-Modell: Individuelle Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen der Leber (siehe Tabellen 4.8 und 4.9). Die beste Unterscheidung der gesunden Freiwilligen (Rautensymbol) und der Fibrose-Patienten (Kreissymbol; P1: rot) wird mit einem diagnostischen Grenzwert $\mu_s = 6.20$ kPa erzielt (gestrichelte Linie). Die 95%-Konfidenzintervalle der Kenngrößen der vier gesunden Freiwilligen (V1: rot; V2: blau; V3: violett; V4: grün) mit der höchsten Anzahl an Wiederholungsuntersuchungen ($N > 8$) sind als Halbachsen der entsprechenden Ellipsen eingetragen. Aus [104].

Tabelle 4.8: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells der gesunden Freiwilligen.

	Alter / Geschlecht	Studien	Springpot				Zener				
			μ [kPa]	α	χ^* [10 ³ Pa ²]	$\Delta\mu_S^*$ [kPa]	η [Pa s]	μ_1 [kPa]	μ_2 [kPa]	χ^* [10 ³ Pa ²]	$\Delta\mu^*$
<i>V</i> 1	35/m	14/6	3.37 (0.54)	0.223 (0.012)	16	-2.83 (0.54)	6.4 (6.4)	1.06 (0.31)	1.45 (0.36)	18	-3.1 (3.3)
<i>V</i> 2	38/m	13/3	4.24 (0.69)	0.216 (0.009)	6	-1.97 (0.69)	9.6 (9.7)	1.23 (0.64)	1.80 (0.40)	70	-1.6 (5.2)
<i>V</i> 3	36/m	11/3	3.82 (0.40)	0.221 (0.015)	22	-2.38 (0.40)	5.7 (1.6)	1.26 (0.18)	1.53 (0.17)	7	-2.2 (0.7)
<i>V</i> 4	47/m	9/4	4.38 (0.94)	0.207 (0.010)	56	-1.82 (0.94)	10.2 (11.0)	1.24 (0.50)	1.82 (0.66)	71	-1.4 (6.6)
<i>V</i> 5	26/m	6/2	4.82 (0.82)	0.218 (0.013)	46	-1.38 (0.82)	5.5 (0.6)	1.67 (0.25)	1.82 (0.31)	21	-0.7 (1.0)
<i>V</i> 6	33/m	5/2	4.03 (0.53)	0.217 (0.018)	45	-2.17 (0.53)	5.7 (1.1)	1.35 (0.09)	1.59 (0.22)	14	-1.8 (0.6)
<i>V</i> 7	35/m	4/1	3.77 (0.77)	0.232 (0.003)	40	-2.43 (0.77)	5.2 (1.1)	1.21 (0.21)	1.52 (0.27)	12	-2.2 (1.0)
<i>V</i> 8	33/m	2/1	4.00 (0.19)	0.238 (0.007)	36	-2.20 (0.19)	5.2 (0.4)	1.26 (0.02)	1.61 (0.15)	19	-1.9 (0.3)
Mittel <i>V</i> 1- <i>V</i> 8			4.05 (0.44)	0.221 (0.010)	**24	**2.15 (0.44)	6.7 (2.0)	1.29 (0.18)	1.64 (0.15)	**17	**2.0 (0.7)
<i>V</i> 9	30/w	4/2	5.35 (0.80)	0.212 (0.014)	159	-0.85 (0.80)	6.4 (1.0)	1.82 (0.20)	1.95 (0.31)	110	-0.2 (0.9)
<i>V</i> 10	35/w	4/2	6.08 (0.99)	0.202 (0.005)	38	-0.11 (0.99)	17.3 (19.3)	1.52 (1.09)	2.46 (0.77)	179	3.4 (12.7)
<i>V</i> 11	43/w	4/2	3.81 (0.30)	0.231 (0.006)	13	-2.38 (0.30)	5.5 (0.5)	1.21 (0.11)	1.49 (0.11)	11	-2.4 (0.5)
<i>V</i> 12	28/w	3/1	5.47 (0.62)	0.213 (0.023)	80	-0.73 (0.62)	6.6 (1.6)	1.82 (0.24)	1.97 (0.37)	54	-0.2 (0.6)
<i>V</i> 13	42/w	3/1	3.30 (0.28)	0.218 (0.011)	44	-2.90 (0.28)	4.6 (0.3)	1.20 (0.22)	1.33 (0.07)	22	-2.6 (0.7)
<i>V</i> 14	23/w	2/1	3.63 (0.59)	0.220 (0.004)	31	-2.57 (0.59)	4.5 (0.9)	1.32 (0.20)	1.43 (0.23)	14	-2.0 (0.7)
<i>V</i> 15	24/w	2/1	3.40 (0.52)	0.243 (0.022)	87	-2.80 (0.52)	5.0 (1.4)	1.01 (0.07)	1.45 (0.28)	47	-2.8 (0.3)
<i>V</i> 16	32/w	2/1	4.00 (0.13)	0.228 (0.010)	27	-2.20 (0.13)	4.9 (-)	1.37 (0.02)	1.61 (0.09)	17	-1.6 (0.2)
<i>V</i> 17	37/w	2/1	2.89 (0.13)	0.216 (0.008)	189	-3.32 (0.13)	3.8 (0.7)	1.13 (0.08)	1.31 (0.06)	143	-2.5 (0.3)
<i>V</i> 18	39/w	2/1	2.76 (0.10)	0.215 (0.007)	153	-3.44 (0.10)	3.9 (0.2)	1.07 (0.07)	1.23 (0.04)	111	-2.9 (0.2)
Mittel <i>V</i> 9- <i>V</i> 18			4.07 (1.16)	0.220 (0.012)	**54	**2.13 (1.16)	6.3 (4.0)	1.35 (0.29)	1.62 (0.39)	**38	**1.8 (1.9)
Mittel <i>V</i> 1- <i>V</i> 18			4.06 (0.89)	0.221 (0.010)	**45	**2.14 (0.89)	6.4 (3.2)	1.32 (0.24)	1.63 (0.30)	**26	**1.9 (1.5)

Gesunde Freiwillige, Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen (\pm SD) des Springpot-Modells und des Zener-Modells sind mit χ^* , $\Delta\mu_S^*$ (siehe Abbildung 4.16) und $\Delta\mu^*$ (siehe Abbildung 4.17) aufgelistet. Unter Studien ist die Anzahl der Wiederholungsuntersuchungen mit der Anzahl der Untersuchungstage angegeben. Darüber hinaus sind die Mittelwerte der Kenngrößen (\pm SD) über das gesamte Kollektiv und über die Untergruppen der weiblichen bzw. der männlichen Freiwilligen aufgeführt (außer bei **). Zur Berechnung von χ^{**} , $\Delta\mu^{**}$ und $\Delta\mu_S^{**}$ werden die Mittelwerte der entsprechenden Größen und des experimentellen G verwendet.

Tabelle 4.9: Mehrfrequenz-MRE der Leber: Die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen des Springpot- und des Zener-Modells der Patienten mit Leberfibrose.

	Alter / Geschlecht	Studien	Springpot				Zener				
			μ [kPa]	α	χ^* [10 ³ Pa ²]	$\Delta\mu_s^*$ [kPa]	η [Pa s]	μ_1 [kPa]	μ_2 [kPa]	χ^* [10 ³ Pa ²]	Δr^*
P 1	40/m	4/2	15.49 (3.69)	0.219 (0.043)	1911	9.29 (3.69)	14.7 (3.1)	4.03 (0.79)	4.61 (0.87)	1367	8.7 (2.8)
P 2	70/m	4/1	12.04 (2.25)	0.202 (0.002)	198	5.84 (2.25)	12.2 (2.0)	3.68 (0.73)	3.62 (0.57)	71	6.2 (2.3)
P 3	58/m	3/1	4.18 (0.36)	0.223 (0.007)	32	-2.02 (0.36)	8.2 (2.6)	1.11 (0.11)	1.69 (0.17)	9	-2.3 (0.6)
P 4	65/m	3/1	9.58 (1.83)	0.213 (0.016)	90	3.38 (1.83)	7.2 (2.0)	3.31 (0.35)	3.52 (0.70)	55	3.6 (1.5)
P 5	66/m	3/1	6.32 (0.23)	0.226 (0.004)	185	0.12 (0.23)	6.6 (0.5)	2.03 (0.14)	2.31 (0.13)	106	0.7 (0.4)
P 6	61/m	2/1	7.13 (0.21)	0.242 (0.001)	61	0.93 (0.21)	8.4 (0.7)	1.89 (0.01)	2.52 (0.05)	15	1.2 (0.2)
P 7	52/w	3/1	8.87 (0.25)	0.199 (0.005)	210	2.66 (0.25)	8.8 (1.7)	3.07 (0.31)	3.03 (0.36)	102	3.4 (0.1)
P 8	53/w	2/1	5.28 (0.08)	0.213 (0.014)	229	-0.92 (0.08)	5.3 (0.3)	1.96 (0.09)	2.09 (0.07)	156	0.2 (0.1)
P 9	62/w	2/1	17.62 (0.40)	0.221 (0.017)	715	11.42 (0.40)	20.5 (1.3)	3.90 (0.43)	4.99 (0.03)	331	12.4 (1.1)
P 10	70/w	2/1	11.24 (0.30)	0.225 (0.008)	853	5.04 (0.30)	14.3 (1.1)	2.69 (0.05)	3.51 (0.01)	744	5.9 (0.4)
Mittel P1-P10			9.77 (4.38)	0.218 (0.013)	**221	**3.57 (4.38)	10.6 (4.7)	2.77 (0.99)	3.19 (1.07)	**107	**4.0 (4.4)

Patienten mit Leberfibrose: Mehrfrequenz-MRE der Leber mit Kenngrößen, Fit-Güten und Abständen der Datenvektoren zu den diagnostischen Grenzen äquivalent zu Tabelle 4.8.

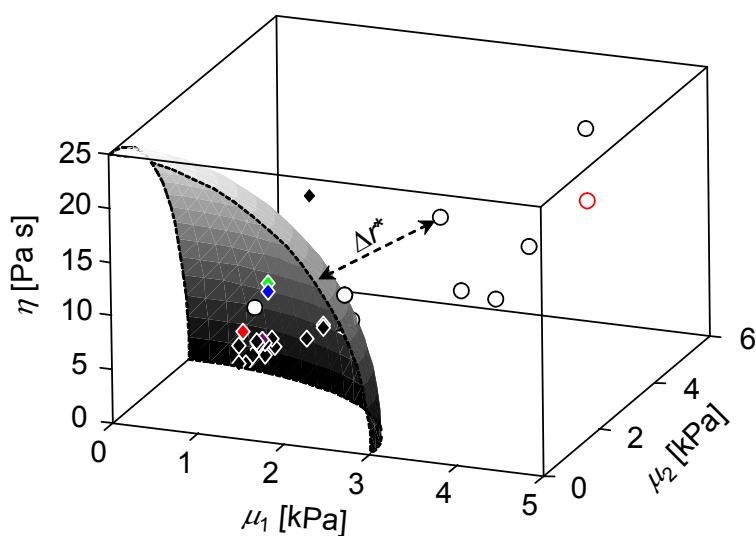


Abbildung 4.17: (Fortsetzung auf nächster Seite)

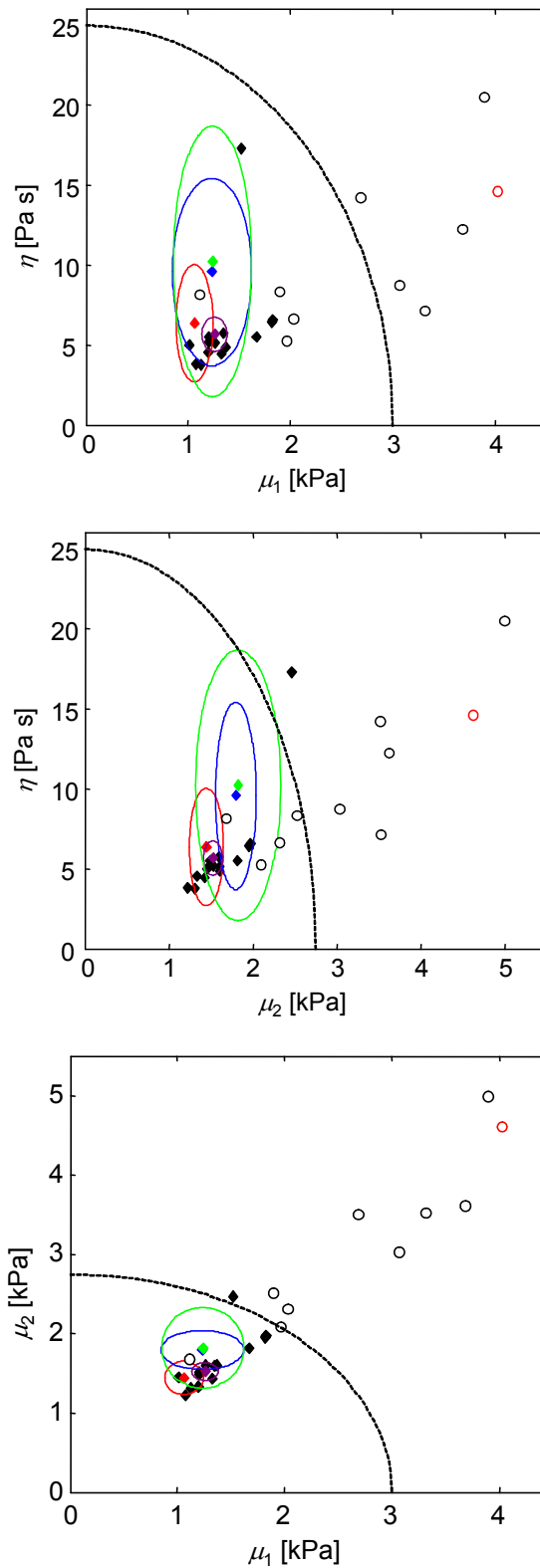


Abbildung 4.17: Individuelle Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen der Leber aller Probanden im Parameterraum des Zener-Modells.

Zener-Modell: Individuelle Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen der Leber (siehe Tabellen 4.8 und 4.9). Die beste Unterscheidung der gesunden Freiwilligen (Rautensymbol) und der Fibrose-Patienten (Kreissymbol; P1: rot) wird mit dem eingezeichneten Ellipsoid erzielt (siehe Text). In den 2D-Projektionen sind die 95%-Konfidenzintervalle der Kenngrößen der an der Reproduzierbarkeits-Studie beteiligten, gesunden Freiwilligen (V1: rot; V2: blau; V3: violett; V4: grün) als Halbachsen der entsprechenden Ellipsen eingetragen.

4.3.3 Diskussion

In dieser Studie wurde die MRE mit Mehrfrequenzanregung angewandt, um das rheologische Verhalten humaner Leber in-vivo zu untersuchen. Dabei wurde erstmalig die Dispersion der Phasengeschwindigkeit und des Dämpfungsfaktors in fibrotischer Leber beobachtet. Ein wesentliches Ergebnis der Studie stellte die deutliche Zunahme der Wellengeschwindigkeit sowie die Abnahme der Wellendämpfung bei Leberfibrose dar. Auf der Grundlage der Vorergebnisse aus Abschnitt 4.2 wurden das Springpot- und das Zener-Modell zur Berechnung der Viskoelastizität fibrotischer Leber weiter evaluiert. Die beobachtete starke Streuung der viskoelastischen Kenngrößen der Patienten korreliert mit Ergebnissen der USE [40, 41, 42, 43, 105] und der Einzelfrequenz-MRE [36, 38, 39]. Die breite Verteilung der Kenngrößen indiziert unterschiedliche Stadien der Krankheit innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs.

Die hier bestimmten Viskoelastizitäten der gesunden Freiwilligen decken sich im Rahmen ihrer SD mit den Ergebnissen der Mehrfrequenzuntersuchungen in Abschnitt 4.2. Dabei stellt sich heraus, dass unter Verwendung des Zener-Modells sowohl die interindividuellen als auch bei einigen Probanden ($V1$, $V2$, $V4$, $V10$) die individuellen Fehler deutlich größer sind als unter Verwendung des Springpot-Modells. Beispielsweise weichen die viskoelastischen Kenngrößen der Untersuchung #9 des Freiwilligen $V1$ vom individuellen Mittelwert so sehr ab, dass eine falsch-positive Zuordnung erfolgt. Demgegenüber wird unter Zugrundelegung des Springpot-Modells eine richtige Diagnose gestellt (siehe Tabelle 4.6). Die Instabilität des Zener-Modells wurde in Abschnitt 4.2 aufgrund der geringeren Anzahl an Untersuchungspersonen (fünf) und Wiederholungsuntersuchungen (vier) nicht beobachtet. Allerdings ergab sich auch dort eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der viskoelastischen Parameter mit zunehmender Anzahl der Freiheitsgrade im Modell. Die größere Stabilität des Springpot-Modells gegenüber dem Zener-Modell wird auch anhand der Reproduzierbarkeits-Studie mit den Probanden $V1 - V4$ deutlich: Während unter Verwendung des Springpot-Modells vier der sechs Probandenpaare sich in mindestens einer viskoelastischen Kenngröße signifikant unterscheiden, ist mittels Zener-Modell eine solche Unterscheidung nur eines Paares möglich. Alle drei Kenngrößen des Zener-Modells können durch die Leberfibrose verändert werden. Unter Verwendung des Springpot-Modells korreliert hingegen ausschließlich der μ -Parameter mit der Erkrankung. Dieses ermöglicht eine übersichtlichere Datenanalyse bei der Diagnose ohne Qualitätsverlust.

Der Strukturparameter α des Springpot-Modells, der ein Maß für die Anordnung der rheologischen Grundelemente in einem Material ist [28, 106], könnte in der Leber mit der Anordnung der Venen, mit der Verteilung des Körperfettes und mit der geometrischen Formation der Bindegewebsfasern variieren. Vor diesem Hintergrund können die beobachtete, fehlende Sensitivität von α bezüglich der Leberfibrose und die in der Reproduzierbarkeits-Studie ermittelten signifikanten Unterschiede des α -Parameters so interpretiert werden, dass das mechanische Grundgerüst der Leber bei Patienten und gesunden Freiwilligen gleichermaßen variabel ist. Die Leberfibrose bewirkt demnach keine

geometrische Umordnung der Strukturelemente des Leberläppchens, sondern alleine eine Verdickung der Bindegewebsfasern. In diesem Zusammenhang ist eine MRE-Studie [52] mit Einzelfrequenzanregung (200 Hz) zu nennen, die das Ergebnis einer fehlenden Korrelation des α -Parameters mit der Erkrankung stützt. Dort wurden sowohl in normalen als auch in fibrotischen Rattenlebern Kenngrößen des Voigt-Modells ermittelt, die α -Werten von etwa 0.225 entsprechen.

In allen bisherigen USE- [40, 41, 42, 43] und MRE-Studien [38, 102] konnten die Fibrosegrade F0 – F3 nicht aufgelöst werden. Ein Grund dafür könnte in der Fehleranfälligkeit der Biopsie liegen [29, 32, 34, 35], an der die Ergebnisse der Leber-Elastographie gemessen werden. Jedoch konnte in Tierstudien [52, 107], in denen die Schwere der Leberfibrose mittels Injektionen kontrolliert induziert wurde, das hohe Potential der MRE zur Einstufung erkrankter Lebern in Fibrosegrade gezeigt werden. Außerdem sind in jüngster Vergangenheit vielversprechende Humanstudien [36, 39] durchgeführt worden, in denen die Separation der mittleren Fibrosegrade verbessert werden konnte. Huwart et al. [36] nahmen mittels Einzelfrequenz-MRE das volle 3D-Vektorfeld der Wellenpropagation in fünf Schichten der Leber auf. Diese Vorgehensweise stellt einen Vorteil gegenüber der 2D-MRE dar, weil die invertierten Größen nicht von der Ausbreitungsrichtung der mechanischen Welle abhängen. Die Aufnahme eines 3D-Datensatzes erfordert eine Untersuchungsdauer > 15 min. Eine schnelle Datenaufnahme ist jedoch für die klinische Akzeptanz von entscheidender Bedeutung. Mit der hier verwendeten Mehrfrequenztechnik können in 40 s die komplexen Wellenbilder der vier Anregungsfrequenzen in einer Schicht aufgenommen werden. Die Untersuchungsdauer könnte zu Lasten des Signal-zu-Rausch Verhältnisses durch die Aufnahme 16 Phasendifferenzbilder mit einem zeitlichen Inkrement von 5 ms sogar auf 16 s beschleunigt werden.

Der Erfolg der Leber-MRE wird davon abhängen, die niedrigen Fibrosegrade, in denen die Krankheit sich in einem noch reversiblen Stadium befindet, aufzulösen. Daher muss in zukünftigen Studien mit einer größeren Fallzahl an Patienten mit Fibrosegrad F0 – F3 die diagnostische Genauigkeit und die klinische Anwendbarkeit der 2D-Mehrfrequenz-MRE im Vergleich zur 3D-Einzelfrequenz-MRE bewertet werden. Dabei ist das Springpot-Modell zu verwenden, das die am besten geeignete Möglichkeit darstellt, die in der Mehrfrequenz-MRE gewonnene spektrale Information über das mechanische Verhalten der Leber in einen einzigen diagnostisch-relevanten Parameter zusammenzufassen.

5 Ausblick

5.1 Mehrfrequenz-MRE des Gehirns

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind Teil einer aktuellen Studie an gesunden Freiwilligen und an Patienten mit Multipler Sklerose. Die laufende Datenerhebung sowie die in Arbeit befindliche Analyse der Daten erlauben vorläufige Aussagen, die im Weiteren als Ausblick zur Mehrfrequenz-MRE zusammengefasst sind. Die Auswirkungen der MS auf das Gehirn ähneln einem beschleunigten Alterungsprozess, der eine Verringerung der Gehirnmasse und eine Verdünnung der Gehirnrinde bewirkt [108, 109]. Dieser Prozess wird von einer weitreichenden Schädigung der Neuronen und Markscheiden begleitet [110]. Die viskoelastischen Eigenschaften des Gehirngewebes könnten sich aufgrund dieser Vorgänge sensitiv verändern, wobei solche Zusammenhänge bisher noch nicht erforscht wurden.

Aus diesem Grunde wurde die in Abschnitt 4.2 entwickelte Mehrfrequenz-MRE angewandt. Das Kollektiv der gesunden Freiwilligen bestand aus 24 Frauen im Alter zwischen 18 und 88 Jahren (Mittelwert: 45.0 Jahre) und 31 Männern im Alter zwischen 21 und 84 Jahren (Mittelwert: 52.7 Jahre). Der Gruppe der MS-Patienten gehörten 23 Frauen im Alter zwischen 22 und 50 Jahren (Mittelwert: 37.8 Jahre) und 22 Männer im Alter zwischen 21 und 51 Jahren (Mittelwert: 37.9 Jahre) an. Jeder Proband wurde mittels Mehrfrequenz-MRE des Gehirns in drei unterschiedlichen Bildebenen untersucht. Die Anpassung der Daten erfolgte mit dem zuvor evaluierten Springpot-Modell (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

In Abbildung 5.1 sind die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngrößen α und μ aufgetragen. Wie schon bei Leberfibrose beobachtet, korreliert der α -Parameter nicht mit der MS-Erkrankung. Darüber hinaus hängt α nicht von Alter oder Geschlecht der Untersuchungspersonen ab. Die interindividuellen Mittelwerte betragen 0.264 ± 0.010 (gesunde Freiwillige) bzw. 0.267 ± 0.009 (MS-Patienten). Im Unterschied dazu zeigt sich μ sowohl gegenüber MS als auch gegenüber Alter und Geschlecht sensitiv (siehe Abbildung 5.1). Die interindividuellen Mittelwerte der gesunden Frauen und Männer werden mit (3.38 ± 0.63) kPa bzw. (2.91 ± 0.55) kPa ermittelt. Regressionsgeraden, welche an die μ -Daten der weiblichen bzw. männlichen gesunden Freiwilligen angepasst sind, zeigen eine negative Steigung von $-(24 \pm 3) \text{ Pa a}^{-1}$, wohingegen die Differenz ihrer μ -Achsenabschnitte 0.29 kPa beträgt. Folglich ist die Rate der μ -Abnahme der gesunden Untersuchungspersonen geschlechtsunabhängig, während die Gehirne gesunder Frauen eine 0.29 kPa höhere Viskoelastizität μ bzw. ein um 12 Jahre jüngeres „viskoelastisches Alter“ aufweisen als die Gehirne gleichaltriger Männer, wie jüngst an anderer Stelle berichtet wurde [111]. Aufgrund der Altersverteilung der Patienten, von denen 71% im Bereich zwischen 35 und 51 Jahren lagen, kann keine signifikante lineare Regression evaluiert werden. Gleichwohl ist in Abbildung 5.1 der Trend einer altersbedingten Verringerung der Kenngröße μ sichtbar. Im Gegensatz zu den gesunden

Freiwilligen kann keine Korrelation der μ -Daten der MS-Patienten mit dem Geschlecht beobachtet werden. Folglich ergeben sich ähnliche interindividuelle Mittelwerte des μ -Parameters der weiblichen und männlichen MS-Patienten von (3.03 ± 0.42) kPa bzw. (2.98 ± 0.40) kPa. Dieses entspricht einem um 16% (Frauen) bzw. 8% (Männer) geringeren Wert als das interindividuelle Mittel der Subgruppen der gesunden weiblichen bzw. männlichen Freiwilligen mit einer ähnlichen Altersstruktur wie das Patientenkollektiv.

Die fehlende Sensitivität des α -Parameters bezüglich MS und Alter deutet darauf hin, dass weder im Krankheitsverlauf noch bei gesunder Alterung eine Reorientierung mechanischer Strukturelemente des Gehirns stattfindet. Demgegenüber indizieren die Wechselbeziehungen der Kenngröße μ , dass MS und physiologische Alterung des Gehirns zu einer Schwächung des Stützgewebes führen. Die hier präsentierten vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass die Mehrfrequenz-MRE unter Verwendung des Springpot-Modells geringe Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften des zentralen Nervensystems erfassen kann und das Potential besitzt, anhand der viskoelastischen Kenngrößen Degenerationsprozesse im zentralen Nervensystem zu erkennen [112].

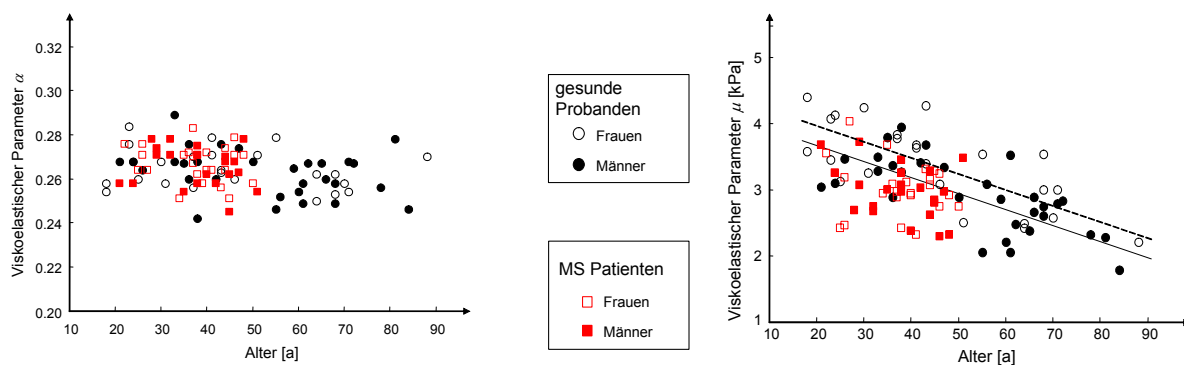


Abbildung 5.1: Ergebnisse der Mehrfrequenz-MRE des Gehirns an gesunden Freiwilligen und Patienten mit MS unter Verwendung des Springpot-Modells

Ergebnisse der Mehrfrequenz-MRE des Gehirns an gesunden Freiwilligen und Patienten mit MS unter Verwendung des Springpot-Modells. Die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Kenngröße α (links) bzw. μ (rechts) sind über das Alter der Untersuchungspersonen aufgetragen. Das Ergebnis der linearen Regressionsanalyse der μ -Daten der gesunden weiblichen (männlichen) Freiwilligen ist als gestrichelte (durchgezogene) Linie eingezeichnet (siehe Text).

5.2 Mehrfrequenz-MRE der Leber zur Bestimmung lokaler Viskoelastizitäten, Fallbeispiel

Aufgrund der großen räumlichen Streuung der berechneten Phasengeschwindigkeiten und Dämpfungsfaktoren können in der MRE die in den c - und γ -Bildern sichtbaren Kontraste nicht mit einer heterogenen Verteilung der mechanischen Kenngrößen in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitt 4.1.3). Jedoch konnte die Leber-MRE in vorläufigen Studien zur Charakterisierung von Tumoren eingesetzt werden [113]. Vor diesem Hintergrund wird die

Viskoelastizität einer Leberläsion eines Fibrose-Patienten, die im T1-gewichteten Bild als dunkler Kontrast erkennbar ist (siehe Abbildung 5.2), mittels Mehrfrequenz-MRE bestimmt.

Die Wellenlängen aller harmonischen Wellenkomponenten sind in der Läsion deutlich kürzer als im umgebenden Lebergewebe (siehe Abbildung 5.3). Folglich befindet sich in den Bildern der Phasengeschwindigkeit ein lokales Minimum im Bereich der Läsion. Die beste Übereinstimmung des Läsions-Kontrastes des T1-gewichteten Bildes und der c -Bilder liegt bei 37.5 Hz und bei 50 Hz vor. Während die Inversion der 25 Hz-Wellenbilder eine Verringerung der Phasengeschwindigkeit in einem großräumigeren Bereich um die Läsion liefert, ist der entsprechende c -Kontrast der 62.5 Hz-Vibration relativ zur Lage der Läsion im T1-gewichteten Bild etwa 18 mm versetzt. Aus diesem Grund werden die 62.5 Hz-Daten der Läsion zur Anpassung des Springpot-Modells nicht berücksichtigt (siehe Abbildung 5.4). Es ergeben sich viskoelastische Kenngrößen der Läsion $\alpha = 0.441$ und $\mu = 6.17$ kPa bzw. des umgebenden Lebergewebes $\alpha = 0.216$ und $\mu = 9.89$ kPa. Aufgrund dieser mechanischen Charakterisierung kann die Diagnose der Läsion eingegrenzt werden: Das Vorliegen eines malignen Lebertumors erscheint unwahrscheinlich, da sich dieser in den meisten Fällen durch eine festere Konsistenz als umgebendes Gewebe auszeichnet [113]. Auch kann eine Zyste ausgeschlossen werden, da sich in serösen Flüssigkeiten keine Scherwellen ausbreiten. Dahingegen könnte die Läsion aus einer sehr viskosen und gallertartigen Flüssigkeit wie Eiter bestehen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung zur Beurteilung des untersuchenden Mediziners, der in Zusammenschau mit der Klinik und Paraklinik des Patienten und dem morphologischen Bildbefund einen Abszess innerhalb der fibrotischen Leber diagnostizierte. Das präsentierte Beispiel verdeutlicht, dass die Mehrfrequenz-MRE eine Hilfestellung zur Charakterisierung von Läsionen leisten kann, die anhand des nativen MRT-Kontrastes schlecht differenzierbar sind.

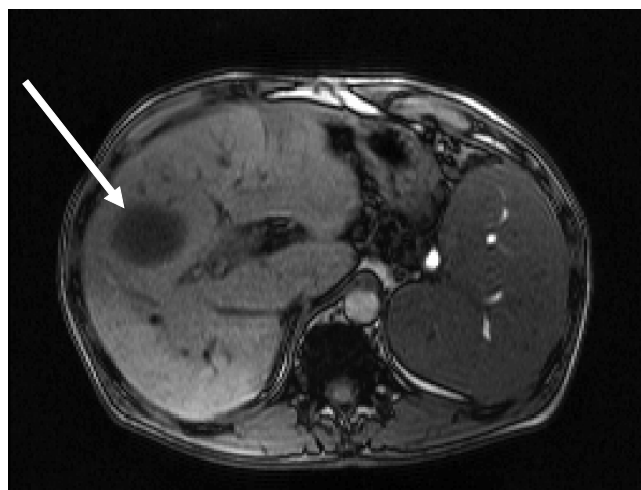


Abbildung 5.2: Graustufenbild einer transversalen Schicht durch die Leber eines Fibrose-Patienten mit einer Leberläsion.

T1-gewichtetes Graustufenbild einer transversalen Schicht durch die Leber eines Fibrose-Patienten (FoV: 262.5 mm x 350 mm). Es ist eine kreisförmige Läsion mit einem Durchmesser $\varnothing \approx 35$ mm zu erkennen (siehe Pfeil).

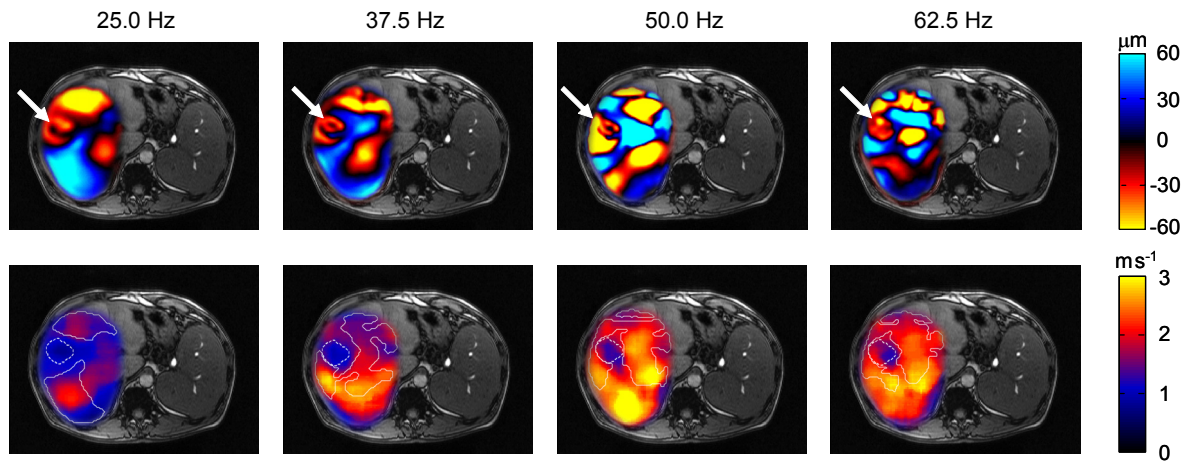


Abbildung 5.3: Mehrfrequenz-MRE der Leber in der in Abbildung 5.2 dargestellten Bildebene.

Mehrfrequenz-MRE der Leber in der in Abbildung 5.2 dargestellten Bildebene. Es sind die komplexen Wellenbilder (Realteil) $U(r, \omega)$ (oben) und die Bilder der Phasengeschwindigkeit $c(r, \omega)$ (unten) abgebildet. Die Farbkodierung der Wellenbilder muss für 37.5 Hz, 50 Hz und 62.5 Hz entsprechend mit 1/2, 1/3 und 1/4 skaliert werden. In den c -Bildern sind die ROI's und die kreisförmige Läsion mit durchgezogenen bzw. gestrichelten Linien markiert.

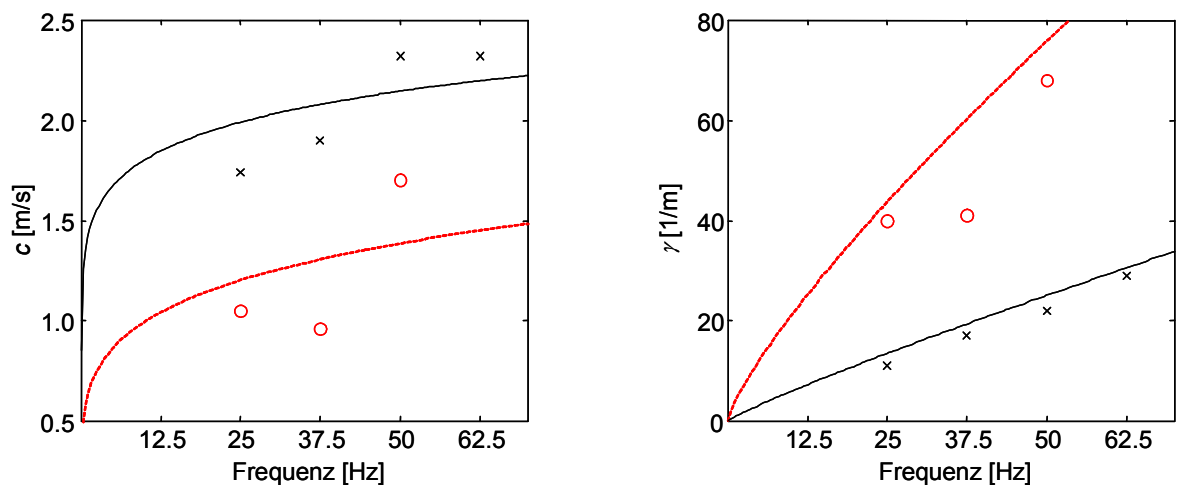


Abbildung 5.4: Experimentelle Daten und Dispersionsfunktionen des Springpot-Modells der in Abbildung 5.3 dargestellten Untersuchung in der Läsion bzw. im umgebenden Lebergewebe.

Phasengeschwindigkeit c und Dämpfungsfaktor γ der in Abbildung 5.3 dargestellten Mehrfrequenzuntersuchung. Mit den experimentellen Daten der Läsion (rote Kreissymbole) und des umgebenden Lebergewebes (schwarze Kreuzsymbole) sind die angepassten Dispersionsfunktionen des Springpot-Modells als rote, gestrichelte bzw. schwarze, durchgezogene Linien abgebildet. Die entsprechenden viskoelastischen Kenngrößen sind im Text angegeben.

6 Zusammenfassung

MRE ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem die Ausbreitung mechanischer Scherwellen, die mittels externer Schwingungen in den menschlichen Körper eingekoppelt werden, gemessen werden kann. Die Phasengeschwindigkeit sowie die Dämpfung der Welle stehen dabei in einem direkten Zusammenhang zu den viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes. Aufgrund dieser Wechselbeziehung öffnet sich die Perspektive, die MRE in der medizinischen Diagnostik einzusetzen, denn viele Krankheiten, wie beispielsweise die Leberfibrose, gehen mit einer Veränderung der viskoelastischen Kenngrößen der betroffenen Gewebe einher.

In dieser Arbeit wurde zunächst eine MRE-Methode mit Einzelfrequenzanregung entwickelt, um diese These in einer Machbarkeitsstudie an 16 gesunden Freiwilligen und zwei Patienten mit Leberfibrose zu überprüfen. Mittels direkter Kopplung eines Schwingungsüberträgers an einen Lautsprecher konnten mechanische Scherwellen generiert werden, die sich parallel zu transversalen, zentralen Schichten der Leber ausbreiteten. Dabei zeigte sich, dass die Wellen in fibrotischer Leber deutlich schneller waren und weniger stark gedämpft wurden als in gesunder Leber. Obwohl die Bilder der Phasengeschwindigkeit und des Dämpfungsfaktors stark streuten, konnten in den räumlichen Mittelwerten klare Unterschiede zwischen gesunden Freiwilligen und Fibrose-Patienten quantifiziert werden. Darüber hinaus lieferte dieser Aufbau in mehreren Wiederholungsuntersuchungen reproduzierbare Daten, die eine starke Abhängigkeit von der Anregungsfrequenz zeigten. Dadurch wurde die schon in rheologischen Experimenten an Gewebeproben beobachtete Dispersion der viskoelastischen Module erstmalig mittels in-vivo-MRE bestimmt.

Aus diesem Grund wurde eine Mehrfrequenztechnik für MRE-Untersuchungen entwickelt, welche die rheologische Charakterisierung der Leber und des Gehirns ermöglicht. Das Protokoll beinhaltet die mechanische Anregung der zu untersuchenden Organe mit einer Wellenform, welche aus harmonischen Vibrationen von 25 Hz, 37.5 Hz, 50 Hz und 62.5 Hz generiert wird. Die Bewegungskodierung ist auf die verwendeten Anregungsfrequenzen abgestimmt, damit alle vier Vibrationen synchron erfasst werden können. Das Phasensignal wird inkrementiert über ein 80 ms-Intervall aufgenommen, so dass es mittels Fourier-Transformation in seine spektralen Komponenten zerlegt werden kann. Die Wellenbilder werden zur Berechnung der frequenzabhängigen Phasengeschwindigkeit und Dämpfung invertiert, was die Anpassung der Dispersionsfunktionen rheologischer Modelle an die Messergebnisse und somit die Bestimmung viskoelastischer Kenngrößen ermöglicht. Die Vorteile der neuen Methode liegen in der Beschleunigung der Datenaufnahme sowie in der Steigerung der Genauigkeit.

Die neuartige Mehrfrequenztechnik wurde an mehreren gesunden Freiwilligen angewandt, um mittels verschiedener rheologischer Modelle mit bis zu vier Freiheitsgraden (Voigt, Maxwell, Springpot, Zener, Jeffreys, 4-Parameter Zener) die viskoelastischen Eigenschaften der Leber und des Gehirns zu

ermitteln. Dabei zeigte sich, dass in gesunden Probanden Gehirngewebe weicher ist als Lebergewebe und außerdem Gehirngewebe ein größeres Maß an mechanischer Energie absorbiert. Des Weiteren stellte sich heraus, dass sich in der Untergruppe der Modelle mit zwei Freiheitsgraden das Springpot-, und in der Untergruppe mit drei Freiheitsgraden das Zener-Modell zur Beschreibung der mechanischen Eigenschaften beider Organe am besten eigneten. Während das 4-Parameter Zener-Modell den geringsten Fehler zwischen den experimentellen Daten und den angeglichenen Dispersionsfunktionen in den Einzeluntersuchungen aufwies, war die Aussagekraft der ermittelten Kenngrößen gering. Dagegen zeichneten sich das Springpot- und das Zener-Modell durch größere Stabilität und Reproduzierbarkeit der ermittelten Kenngrößen aus. Besonders das Springpot-Modell zeigte aufgrund nur zwei freier Parameter eine sehr gute Stabilität gegenüber Messungenauigkeiten.

In einer Studie an 18 gesunden Freiwilligen und 10 Patienten mit Leberfibrose wurde nun untersucht, inwieweit die in Mehrfrequenzuntersuchungen unter Zugrundelegung des Springpot- bzw. des Zener-Modells bestimmten viskoelastischen Kenngrößen der Leber als diagnostische Parameter eingesetzt werden können. Das Springpot-Modell lieferte in den Wiederholungsuntersuchungen stets reproduzierbare Werte und erwies sich im Vergleich zum Zener-Modell als stabiler. Die mittels Springpot gefundenen Viskoelastizitäten der Leber waren genau genug, um signifikante Unterschiede zwischen gesunden Untersuchungspersonen festzustellen. Während unter Verwendung des Zener-Modells Leberfibrose zu einer Erhöhung aller drei Kenngrößen führte, erlaubte das Springpot-Modell die Diagnose der Leberfibrose anhand einer einzigen viskoelastischen Kenngröße. Der geometrie-bezogene Parameter des Springpot-Modells streute hingegen in beiden Gruppen gleichermaßen. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Leberfibrose keine geometrische Umordnung der mechanischen Strukturelemente innerhalb der Leber verursacht, sondern eine Verstärkung der Bindegewebsfasern zur Folge hat. Die Geometrie des mechanischen Grundgerüsts der Leber scheint bei Patienten und gesunden Probanden gleichermaßen variabel zu sein.

Die Mehrfrequenz-MRE konnte erfolgreich eingesetzt werden, um geringe Unterschiede in den viskoelastischen Eigenschaften humanen Gehirns zu bestimmen. Anhand der Ergebnisse einer laufenden Studie an gesunden Freiwilligen und an Patienten mit Multipler Sklerose wurde eine altersbedingte Abnahme und geschlechtsspezifische Abhängigkeit der zerebralen Viskoelastizität gesunder Probanden ermittelt. Außerdem weisen diese vorläufigen Resultate einen geringeren Elastizitätsparameter des Springpot-Modells weiblicher bzw. männlicher MS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Freiwilligen des entsprechenden Geschlechts mit einer ähnlichen Altersstruktur auf.

Abschließend kann festgehalten werden, dass mit der in dieser Arbeit entwickelten Mehrfrequenztechnik erstmalig die gewonnene, spektrale Information über das viskoelastische Verhalten der Leber zur Diagnose der Leberfibrose genutzt werden konnte. Die erzielte Genauigkeit der Methode erlaubte die Bestimmung signifikanter Unterschiede in den viskoelastischen Kenngrößen der Leber in einem präsymptomatischen Stadium der Erkrankung. Aktuelle Anwendungen der hier

entwickelten Mehrfrequenz-MRE zeigten erstmalig das Fortschreiten diffuser, neurodegenerativer Prozesse in gesundem, alterndem Gehirn sowie bei Multipler Sklerose.

Literaturverzeichnis

- [1] Bilston, L. E.; Liu, Z. und Phan-Thien, N. (2001): Large strain behaviour of brain tissue in shear: some experimental data and differential constitutive model, *Biorheology* 38 [4], Seite 335-45. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11673648
- [2] Galford, J. E. und McElhaney, J. H. (1970): A viscoelastic study of scalp, brain, and dura, *J Biomech* 3 [2], Seite 211-21. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5521539
- [3] Kiss, M. Z.; Varghese, T. und Hall, T. J. (2004): Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue, *Phys Med Biol* 49 [18], Seite 4207-4218. URL: <Go to ISI>://000224395600002
- [4] Liu, Z. und Bilston, L. (2000): On the viscoelastic character of liver tissue: experiments and modelling of the linear behaviour, *Biorheology* 37 [3], Seite 191-201. URL: <Go to ISI>://000088168300001
- [5] Liu, Z. und Bilston, L. E. (2002): Large deformation shear properties of liver tissue, *Biorheology* 39 [6], Seite 735-42. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12454439
- [6] Miller, K. und Chinzei, K. (2002): Mechanical properties of brain tissue in tension, *J Biomech* 35 [4], Seite 483-90. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11934417
- [7] Nicolle, S.; Lounis, M.; Willinger, R. und Paliarne, J. F. (2005): Shear linear behavior of brain tissue over a large frequency range, *Biorheology* 42 [3], Seite 209-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15894820
- [8] Valtorta, D. und Mazza, E. (2005): Dynamic measurement of soft tissue viscoelastic properties with a torsional resonator device, *Med Image Anal* 9 [5], Seite 481-90. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16006169
- [9] Bayly, P. V.; Black, E. E.; Pedersen, R. C.; Leister, E. P. und Genin, G. M. (2006): In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury, *J Biomech* 39 [6], Seite 1086-95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16549098
- [10] Gefen, A. und Margulies, S. S. (2004): Are in vivo and in situ brain tissues mechanically similar?, *J Biomech* 37 [9], Seite 1339-52. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15275841
- [11] Mazza, E.; Nava, A.; Hahnloser, D.; Jochum, W. und Bajka, M. (2007): The mechanical response of human liver and its relation to histology: an in vivo study, *Med Image Anal* 11 [6], Seite 663-72. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17719834
- [12] Carter, F. J.; Frank, T. G.; Davies, P. J.; McLean, D. und Cuschieri, A. (2001): Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs, *Med Image Anal* 5 [4], Seite 231-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11731303

- [13] Miller, K.; Chinzei, K.; Orsengo, G. und Bednarz, P. (2000): Mechanical properties of brain tissue in-vivo: experiment and computer simulation, J Biomech 33 [11], Seite 1369-76. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10940395
- [14] Muthupillai, R.; Lomas, D. J.; Rossman, P. J.; Greenleaf, J. F.; Manduca, A. und Ehman, R. L. (1995): Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves, Science 269 [5232], Seite 1854-7.
- [15] Plewes, D. B.; Betty, I.; Urchuk, S. N. und Soutar, I. (1995): Visualizing tissue compliance with MR imaging, J Magn Reson Imaging 5 [6], Seite 733-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8748495
- [16] Ophir, J.; Cespedes, I.; Ponnekanti, H.; Yazdi, Y. und Li, X. (1991): Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues, Ultrason Imaging 13 [2], Seite 111-34. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1858217
- [17] Parker, K. J.; Huang, S. R.; Musulin, R. A. und Lerner, R. M. (1990): Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging", Ultrasound Med Biol 16 [3], Seite 241-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2194336
- [18] Oliphant, T.E.; Manduca, A.; Ehman, R.L. und Greenleaf, J.F. (2001): Complex-valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation, Magn Reson Med 45, Seite 299-310.
- [19] Manduca, A.; Lake, D. S.; Kruse, S. A. und Ehman, R. L. (2003): Spatio-temporal directional filtering for improved inversion of MR elastography images, Med Image Anal 7 [4], Seite 465-73. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14561551
- [20] Papazoglou, S.; Rump, J.; Braun, J. und Sack, I. (2006): Shear-wave group-velocity inversion in MR elastography of human skeletal muscle, Magn Reson Med 56 [3], Seite 489-497.
- [21] Glaser, K. J.; Felmlee, J. P.; Manduca, A.; Kannan Mariappan, Y. und Ehman, R. L. (2006): Stiffness-weighted magnetic resonance imaging, Magn Reson Med 55 [1], Seite 59-67. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16342158
- [22] Braun, J; Buntkowsky, G; Bernarding, J.; Tolxdorff, T. und Sack, I (2001): Simulation and Analysis of Magnetic Resonance Elastography Wave Images using Coupled Harmonic Oscillators and Gaussian Local Frequency Estimation, Magn Reson Imaging 19, Seite 703-713.
- [23] Sack, I; Rump, J.; Papazoglou, S.; Klatt, D.; Hamhaber, U; Gedat, E. und Braun, J (2006): Shear-wave scatter contrast enhancement in steady-state MR elastography, Proc 14th Annual Meeting ISMRM, Seattle.
- [24] Fung, Y (1993): Biomechanics: mechanical properties of living tissue, Springer, New York.
- [25] Odonnell, M.; Jaynes, E. T. und Miller, J. G. (1981): Kramers-Kronig Relationship between Ultrasonic-Attenuation and Phase-Velocity, J Acoust Soc Am 69 [3], Seite 696-701. URL: <Go to ISI>://A1981LF60200011
- [26] Lai, W.M.; Rubin, D. und Krempf, E. (1994): Introduction to Continuum Mechanics, 3. Auflage, Butterworth Heinemann Ltd, Burlington, MA, ISBN: 0-7506-2894-4.
- [27] Tschoegl, N.W. (1989): The phenomenological theory of linear viscoelastic behavior, Springer, Berlin.
- [28] Hilfer, R (2000): Applications of Fractional Calculus in Physics, World Scientific, Singapore.

- [29] Friedman, S. L. (2003): Liver fibrosis - from bench to bedside, J Hepatol 38 Suppl 1, Seite 38-53. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12591185
- [30] Yeh, W. C.; Li, P. C.; Jeng, Y. M.; Hsu, H. C.; Kuo, P. L.; Li, M. L.; Yang, P. M. und Lee, P. H. (2002): Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology, Ultrasound Med Biol 28 [4], Seite 467-74. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12049960
- [31] Pinzani, M.; Rombouts, K. und Colagrande, S. (2005): Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management, J Hepatol 42, Seite 22-36. URL: <Go to ISI>://000228339300004
- [32] Bravo, A. A.; Sheth, S. G. und Chopra, S. (2001): Liver biopsy, N Engl J Med 344 [7], Seite 495-500. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11172192
- [33] Ishak, K.; Baptista, A.; Bianchi, L.; Callea, F.; De Groote, J.; Gudat, F.; Denk, H.; Desmet, V.; Korb, G.; MacSween, R. N. und et al. (1995): Histological grading and staging of chronic hepatitis, J Hepatol 22 [6], Seite 696-9. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7560864
- [34] Abdi, W.; Millan, J. C. und Mezey, E. (1979): Sampling variability on percutaneous liver biopsy, Arch Intern Med 139 [6], Seite 667-9. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=443970
- [35] Soloway, R. D.; Baggenstoss, A. H.; Schoenfield, L. J. und Summerskill, W. H. (1971): Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy, Am J Dig Dis 16 [12], Seite 1082-6. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5135770
- [36] Huwart, L.; Sempoux, C.; Salameh, N.; Jamart, J.; Annet, L.; Sinkus, R.; Peeters, F.; ter Beek, L. C.; Horsmans, Y. und Van Beers, B. E. (2007): Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, Radiology 245 [2], Seite 458-66. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17940304
- [37] Klatt, D.; Asbach, P.; Rump, J.; Papazoglou, S.; Somasundaram, R.; Modrow, J.; Braun, J. und Sack, I. (2006): In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography, Invest Radiol 41 [12], Seite 841-8. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17099421
- [38] Rouviere, O.; Yin, M.; Dresner, M. A.; Rossman, P. J.; Burgart, L. J.; Fidler, J. L. und Ehman, R. L. (2006): MR elastography of the liver: preliminary results, Radiology 240 [2], Seite 440-8. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16864671
- [39] Yin, M.; Talwalkar, J. A.; Glaser, K. J.; Manduca, A.; Grimm, R. C.; Rossman, P. J.; Fidler, J. L. und Ehman, R. L. (2007): Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography, Clin Gastroenterol Hepatol 5 [10], Seite 1207-1213. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17916548
- [40] Foucher, J.; Chanteloup, E.; Vergniol, J.; Castera, L.; Le Bail, B.; Adhoute, X.; Bertet, J.; Couzigou, P. und de Ledinghen, V. (2006): Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study, Gut 55 [3], Seite 403-8. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16020491
- [41] Kettaneh, A.; Marcellin, P.; Douvin, C.; Poupon, R.; Zioli, M.; Beaugrand, M. und de Ledinghen, V. (2007): Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients, *J Hepatol* 46 [4], Seite 628-634. URL: <Go to ISI>://000245794900017
 - [42] Sandrin, L.; Fourquet, B.; Hasquenoph, J. M.; Yon, S.; Fournier, C.; Mal, F.; Christidis, C.; Zioli, M.; Poulet, B.; Kazemi, F.; Beaugrand, M. und Palau, R. (2003): Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis, *Ultrasound Med Biol* 29 [12], Seite 1705-13. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14698338
 - [43] Zioli, M.; Handra-Luca, A.; Kettaneh, A.; Christidis, C.; Mal, F.; Kazemi, F.; de Ledinghen, V.; Marcellin, P.; Dhumeaux, D.; Trinchet, J. C. und Beaugrand, M. (2005): Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 41 [1], Seite 48-54. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15690481
 - [44] Green, M. A.; Bilston, L. E. und Sinkus, R. (2008): In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography, *NMR Biomed* 21 [7], Seite 755-64. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18457350
 - [45] Hamhaber, U.; Sack, I.; Papazoglou, S.; Rump, J.; Klatt, D. und Braun, J. (2007): Three-dimensional analysis of shear wave propagation observed by in vivo magnetic resonance elastography of the brain, *Acta Biomater* 3 [1], Seite 127-37. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17067861
 - [46] Kruse, S. A.; Rose, G. H.; Glaser, K. J.; Manduca, A.; Felmlee, J. P.; Jack, C. R., Jr. und Ehman, R. L. (2008): Magnetic resonance elastography of the brain, *Neuroimage* 39 [1], Seite 231-7. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17913514
 - [47] Sack, I.; Beierbach, B.; Hamhaber, U.; Klatt, D. und Braun, A. (2008): Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography, *NMR Biomed* 21 [3], Seite 265-271. URL: <Go to ISI>://000255233700008
 - [48] Uffmann, K.; Maderwald, S.; de Greiff, A. und Ladd, M. E. (2004): Determination of Gray and White Matter Elasticity with MR elastography., *Proc 12th Annual Meeting ISMRM*, Kyoto.
 - [49] Kruse, S. A.; Smith, J. A.; Lawrence, A. J.; Dresner, M. A.; Manduca, A.; Greenleaf, J. F. und Ehman, R. L. (2000): Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results, *Phys Med Biol* 45 [6], Seite 1579-90. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10870712
 - [50] Sinkus, R.; Tanter, M.; Catheline, S.; Lorenzen, J.; Kuhl, C.; Sondermann, E. und Fink, M. (2005): Imaging anisotropic and viscous properties of breast tissue by magnetic resonance-elastography, *Magn Reson Med* 53 [2], Seite 372-87. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15678538
 - [51] Uffmann, K.; Maderwald, S.; Ajaj, W.; Galban, C. G.; Mateiescu, S.; Quick, H. H. und Ladd, M. E. (2004): In vivo elasticity measurements of extremity skeletal muscle with MR elastography, *NMR Biomed* 17 [4], Seite 181-90. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15229931

- [52] Salameh, N.; Peeters, F.; Sinkus, R.; Abarca-Quinones, J.; Annet, L.; Ter Beek, L. C.; Leclercq, I. und Van Beers, B. E. (2007): Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography: correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat, *J Magn Reson Imaging* 26 [4], Seite 956-62. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17896384
- [53] Larrat, B.; Sinkus, R.; Tanter, M. und Fink, M. (2007): High Resolution MR-Elastography of In-Vivo Rat Brain - Understanding the Scaling Behaviour of the Structures, *Proc 15th Annual Meeting ISMRM*, Berlin.
- [54] Vappou, J.; Breton, E.; Choquet, P.; Goetz, C.; Willinger, R. und Constantinesco, A. (2007): Magnetic resonance elastography compared with rotational rheometry for in vitro brain tissue viscoelasticity measurement, *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine* 20 [5-6], Seite 273-278. URL: <Go to ISI>://000252157500006
- [55] Robert, B.; Sinkus, R.; Bercoff, J.; Tanter, M. und Fink, M. (2006): A Novel Fractal Model to Explain the Rheology of Liver Tissue using MR-Elastography, *Proc 14th Annual Meeting ISMRM*, Seattle.
- [56] Sinkus, R.; Tanter, M.; Xydeas, T.; Catheline, S.; Bercoff, J. und Fink, M. (2005): Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography, *Magn Reson Imaging* 23 [2], Seite 159-65. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15833607
- [57] Carcione, JM (2007): *Wave Fields in Real Media: Wave Propagation in Anisotropic, Anelastic, Porous and Electromagnetic Media*, Elsevier, Amsterdam.
- [58] Koeller, R. C. (1984): Applications of Fractional Calculus to the Theory of Viscoelasticity, *Journal of Applied Mechanics-Transactions of the Asme* 51 [2], Seite 299-307. URL: <Go to ISI>://A1984SW27100013
- [59] Schiessel, H.; Metzler, R.; Blumen, A. und Nonnenmacher, T. F. (1995): Generalized viscoelastic models: Their fractional equations with solutions, *Journal of Physics - Mathematical and General* 28 [23], Seite 6567-6584. URL: <Go to ISI>://A1995TM10800012
- [60] Bronstein, IN; Semendjajew, KA; Musiol, G und Mühlig, H (1997): *Taschenbuch der Mathematik*, 3. Auflage, Harri Deutsch, Frankfurt.
- [61] Christensen, RM (2003): *Theory of Viscoelasticity*, 2. Auflage, Dover, Mineola, NY.
- [62] Booij, H. C. und Thoone, G. P. J. M. (1982): Generalization of Kramers-Kronig Transforms and Some Approximations of Relations between Viscoelastic Quantities, *Rheologica Acta* 21 [1], Seite 15-24. URL: <Go to ISI>://A1982NJ21700002
- [63] Kramers, H. A. (1929): The dispersion and absorption of x-rays., *Physikalische Zeitschrift* 30, Seite 522-523. URL: <Go to ISI>://000201031100111
- [64] Kronig, R. D. L. (1926): On the theory of dispersion of x-rays, *Journal of the Optical Society of America and Review of Scientific Instruments* 12 [6], Seite 547-557. URL: <Go to ISI>://000200894200001
- [65] Mobley, J. (2007): Finite-bandwidth Kramers-Kronig relations for acoustic group velocity and attenuation derivative applied to encapsulated microbubble suspensions, *J Acoust Soc Am* 121 [4], Seite 1916-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17471707
- [66] Pritz, T. (1999): Verification of Local Kramers-Kronig Relations for Complex Modulus by Means of Fractional Derivative Model, *Journal of Sound and Vibration* 228 [5], Seite 1145-1165.
- [67] Fowlkes, J. B.; Emelianov, S. Y.; Pipe, J. G.; Skovoroda, A. R.; Carson, P. L.; Adler, R. S. und Sarvazyan, A. P. (1995): Magnetic-resonance imaging techniques for detection of elasticity variation, *Medical Physics* 22 [11 Pt 1], Seite 1771-8. URL:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8587532

- [68] Aki, K. und Richards, P.G. (2002): Quantitative Seismology, 2. Auflage, Universitiy Science Books, Sausalito.
- [69] Schatz, G und Weidinger, A (1997): Nukleare Festkörperphysik: Kernphysikalische Messmethoden und ihre Anwendungen, Vieweg + Teubner, Wiesbaden.
- [70] Canet, D (1994): NMR - Konzepte und Methoden, Springer, Berlin.
- [71] Slichter, C.P. (1992): Principles of magnetic resonance, Springer, Berlin.
- [72] Goldstein, H (1974): Klassische Mechanik, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt.
- [73] Bloch, F. (1946): Nuclear Induction, Physical Review 70 [7-8], Seite 460-474. URL: <Go to ISI>://A1946UB26500003
- [74] Hoult, D. I. und Richards, R. E. (1976): Signal-to-Noise Ratio of Nuclear Magnetic-Resonance Experiment, Journal of Magnetic Resonance 24 [1], Seite 71-85. URL: <Go to ISI>://A1976CJ82500008
- [75] Liang, ZP und Lauterbur, PC (2000): Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective, IEEE Press, New York.
- [76] Schiebler, TH; Schmidt, W und Zilles, K (1995): Anatomie, Springer, Berlin.
- [77] Bedossa, P. und Poynard, T. (1996): An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group, Hepatology 24 [2], Seite 289-293.
- [78] Conde, J. R. und Streit, W. J. (2006): Microglia in the aging brain, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 65 [3], Seite 199-203. URL: <Go to ISI>://000238070700001
- [79] Trollor, J. N. und Valenzuela, M. J. (2001): Brain ageing in the new millennium, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 35 [6], Seite 788-805. URL: <Go to ISI>://000174348800011
- [80] Rieckmann, P. (2005): Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis, Int MS J 12 [2], Seite 42-51. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16417814
- [81] Bieri, O.; Maderwald, S.; Ladd, M. E. und Scheffler, K. (2006): Balanced alternating steady-state elastography, Magn Reson Med 55 [2], Seite 233-241. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16416431
- [82] Rump, J (2008): Fraktionierte Magnetresonanzelastographie am menschlichen Herzen - Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin.
- [83] Rump, J.; Klatt, D.; Braun, J.; Warmuth, C. und Sack, I. (2007): Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography, Magn Reson Med 57 [2], Seite 388-95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17260354
- [84] Ghiglia, DC und Pritt, MD (1998): Two-dimensional Phase Unwrapping: Theory, Algorithms and Software, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
- [85] Buttkus, B (1991): Spektralanalyse und Filtertheorie in der angewandten Geophysik, Springer, Berlin.
- [86] Beierbach, B (2008): MR-Elastographie des menschlichen Gehirns - Dissertation, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin.
- [87] Papazoglou, S.; Hamhaber, U.; Braun, J. und Sack, I. (2008): Algebraic Helmholtz inversion in planar magnetic resonance elastography, Phys Med Biol 53 [12], Seite 3147-3158. URL: <Go to ISI>://000257200600006
- [88] Klatt, D.; Friedrich, C.; Braun, J. und Sack, I. (2009): Viscoelastic properties of liver measured by oscillatory rheometry and multifrequency magnetic resonance elastography, Biorheology eingereicht.

- [89] Klatt, D; Friedrich, C; Asbach, P; Braun, J und Sack, I (2009): Nichtinvasive Bestimmung der viskoelastischen Eigenschaften humaner Leber mittels Magnetresonanz-Elastographie, Tagungsband der Jahrestagung der Deutschen Rheologischen Gesellschaft, Berlin.
- [90] Klatt, D; Friedrich, C; Asbach, P; Nuzha, H; Rettig, K; Papazoglou, S; Hamhaber, U; Braun, J und Sack, I (2009): In vivo MR elastography of liver: Comparison to oscillatory rheometer studies of tissue specimen, Proc 17th Annual Meeting ISMRM, Honolulu.
- [91] Klatt, D.; Hamhaber, U; Braun, J; Taupitz, M und Sack, I (2005): Beobachtung nichtlinearer Wellenausbreitung mittels MR Elastographie, Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 177, Seite 863987.
- [92] Klatt, D; Rump, J; Hamhaber, U; Papazoglou, S; Braun, J und Sack, I (2005): Non-linear elastic tissue characterization using MR elastography, Proc 8th Korea-Germany Joint Workshop on Advanced Medical Image Processing, Berlin.
- [93] Klatt, D; Rump, J; Hamhaber, U; Papazoglou, S; Plewes, D; Braun, J und Sack, I (2005): Non-linear elastic tissue characterization using MR elastography: Preliminary results, Proc 13th Annual Meeting ISMRM, Miami.
- [94] Klatt, D; Rump, J; Papazoglou, S; Hamhaber, U; Braun, J und Sack, I (2006): Observation of shear wave dispersion using anharmonic MR elastography, Proc 14th Annual Meeting ISMRM, Seattle.
- [95] Asbach, P.; Klatt, D.; Hamhaber, U.; Braun, J.; Somasundaram, R.; Hamm, B. und Sack, I. (2008): Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography, Magn Reson Med 60 [2], Seite 373-379. URL: <Go to ISI>://000258105800017
- [96] Glüer, C. C. ; Barkmann, R.; Hahn, H. K.; Majumdar, S.; Eckstein, F.; Nickelsen, T. N.; Bolte, H.; Dicken, V. und Heller, M. (2006): Parametrische biomedizinische Bildgebung - was macht die Qualität quantitativer radiologischer Verfahren aus?, Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 178 [12], Seite 1187-1201. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17136644
- [97] Klatt, D.; Hamhaber, U.; Asbach, P.; Braun, J. und Sack, I. (2007): Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity, Phys Med Biol 52 [24], Seite 7281-94. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18065839
- [98] McCracken, P. J.; Manduca, A.; Felmlee, J. und Ehman, R. L. (2005): Mechanical transient-based magnetic resonance elastography, Magn Reson Med 53 [3], Seite 628-39. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15723406
- [99] Fallenstein, G. T.; Hulce, V. D. und Melvin, J. W. (1969): Dynamic mechanical properties of human brain tissue, J Biomech 2 [3], Seite 217-26. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16335085
- [100] Shuck, L. Z. und Advani, S. H. (1972): Rheological Response of Human Brain-Tissue in Shear, Journal of Basic Engineering 94 [4], Seite 905-911. URL: <Go to ISI>://A1972O315000028
- [101] Hrapko, M.; van Dommelen, J. A. W.; Peters, G. W. M. und Wismans, J. S. H. M. (2008): The influence of test conditions on characterization of the mechanical properties of brain tissue, Journal of Biomechanical Engineering - Transactions of the ASME 130 [3], Seite 031003. URL: <Go to ISI>://000255880700003
- [102] Huwart, L.; Peeters, F.; Sinkus, R.; Annet, L.; Salameh, N.; ter Beek, L. C.; Horsmans, Y. und Van Beers, B. E. (2006): Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography, NMR Biomed 19 [2], Seite 173-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16521091

- [103] Manduca, A.; Oliphant, T. E.; Dresner, M. A.; Mahowald, J. L.; Kruse, S. A.; Amromin, E.; Felmlee, J. P.; Greenleaf, J. F. und Ehman, R. L. (2001): Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity, *Medical Image Analysis* 5 [4], Seite 237-254. URL: <Go to ISI>://000172632800003
- [104] Klatt, D.; Asbach, P.; Somasundaram, R.; Hamm, B.; Braun, J. und Sack, I. (2008): Untersuchung des Fest-flüssig-Materialverhaltens der Leber zur nicht invasiven Diagnose diffuser Lebererkrankungen mittels Magnetresonanz-Elastografie, *Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 180 [12], Seite 1104-1109. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18814103
- [105] Erhardt, A.; Lorke, J.; Vogt, C.; Poremba, C.; Willers, R.; Sagir, A. und Haussinger, D. (2006): Transiente Elastografie zur Diagnose der Leberzirrhose, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131 [49], Seite 2765-2769. URL: <Go to ISI>://000243009300001
- [106] Schiessel, H. und Blumen, A. (1995): Mesoscopic Pictures of the Sol-Gel Transition - Ladder Models and Fractal Networks, *Macromolecules* 28 [11], Seite 4013-4019. URL: <Go to ISI>://A1995QZ93400038
- [107] Yin, M.; Woollard, J.; Wang, X.; Torres, V. E.; Harris, P. C.; Ward, C. J.; Glaser, K. J.; Manduca, A. und Ehman, R. L. (2007): Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography, *Magn Reson Med* 58 [2], Seite 346-53. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17654577
- [108] Burke, S. N. und Barnes, C. A. (2006): Neural plasticity in the ageing brain, *Nature Reviews Neuroscience* 7 [1], Seite 30-40. URL: <Go to ISI>://000234139600014
- [109] Morrison, J. H. und Hof, P. R. (1997): Life and death of neurons in the aging brain, *Science* 278 [5337], Seite 412-419. URL: <Go to ISI>://A1997YB35500032
- [110] Zipp, F. und Aktas, O. (2006): The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases, *Trends in Neurosciences* 29 [9], Seite 518-527. URL: <Go to ISI>://000240886500005
- [111] Sack, I.; Beierbach, B.; Wuerfel, J.; Klatt, D.; Hamhaber, U.; Papazoglou, S.; Martus, P. und Braun, J. (2009): The impact of aging and gender on brain viscoelasticity, *Neuroimage* 46 [3], Seite 652-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19281851
- [112] Würfel, J.; Paul, F.; Beierbach, B.; Hamhaber, U.; Klatt, D.; Papazoglou, S.; Martus, P.; Braun, J. und Sack, I. (2009): MR-Elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis, *Neuroimage im Druck*.
- [113] Venkatesh, S. K.; Yin, M.; Glockner, J. F.; Takahashi, N.; Araoz, P. A.; Talwalkar, J. A. und Ehman, R. L. (2008): MR elastography of liver tumors: Preliminary results, *American Journal of Roentgenology* 190 [6], Seite 1534-1540. URL: <Go to ISI>://000256064700024

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit führten zu den folgenden Veröffentlichungen in nationalen und internationalen *peer-reviewed* Zeitschriften mit dem Verfasser dieser Arbeit als Erstautor:

Klatt D, Friedrich C, Braun J, Sack I. Viscoelastic properties of liver measured by oscillatory rheometry and multifrequency magnetic resonance elastography. In Revision: Biorheology 2010

Klatt D, Asbach P, Somasundaram R, Hamm B, Braun J, Sack I. Untersuchung des Fest-flüssig-Materialverhaltens der Leber zur nicht invasiven Diagnose diffuser Lebererkrankungen mittels Magnetresonanz-Elastografie. Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 2008; 180: 1104-1109

Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. Phys Med Biol 2007; 52: 7281-7294

Klatt D, Asbach P, Rump J, Papazoglou S, Somasundaram R, Modrow J, Braun J, Sack I. In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography. Invest Radiol 2006; 41: 841-848

Folgende Ergebnisse wurden auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt:

Klatt D, Friedrich C, Asbach P, Braun J, Sack I. Nichtinvasive Bestimmung der viskoelastischen Eigenschaften humaner Leber mittels Magnetresonanz-Elastographie. Berichte der Jahrestagung der Deutschen Rheologischen Gesellschaft. Berlin; 2009: 36-37

Klatt D, Friedrich C, Asbach P, Nuzha H, Rettig K, Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, Sack I. In vivo MR elastography of liver: Comparison to oscillatory rheometer studies of tissue specimen. Proc 17th Annual Meeting ISMRM. Honolulu; 2009: 2503

Klatt D, Hamhaber U, Papazoglou S, Rettig K, Nuzha H, Braun J, Sack I. Multifrequency MR elastography on human thigh muscle in relaxation and in contraction. Proc 17th Annual Meeting ISMRM. Honolulu; 2009: 2499

Klatt D, Asbach P, Hamhaber U, Papazoglou S, Hamm B, Braun J, Sack I. Diagnosis of liver fibrosis by multifrequency viscoelastic parameter evaluation in magnetic resonance elastography Proc 16th Annual Meeting ISMRM. Toronto; 2008: 83

- Klatt D, Hamhaber U, Braun J, Sack I. The rheological behavior of in vivo human brain and liver assessed by multi-frequent MR elastography. Proc 2nd Colloquium of the German Association for Computational Mechanics. München; 2007: 46
- Klatt D, Rump J, Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, Sack I. In vivo MR elastography of liver and brain using multi frequent shear wave excitation. Proc 15th Annual Meeting ISMRM. Berlin; 2007: 912
- Klatt D, Asbach P, Rump J, Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, Sack I. Non-invasive Determination of Hepatic Stiffness by Planar Steady-State Free Precession MR Elastography. Berichte der 9. Jahrestagung der Deutschen Sektion ISMRM. Jena; 2006: 41-42
- Klatt D, Asbach P, Rump J, Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, Sack I. Fast planar steady-state free precession MR elastography on human liver. Proc 14th Annual Meeting ISMRM. Seattle; 2006: 399
- Klatt D, Rump J, Papazoglou S, Hamhaber U, Braun J, Sack I. Observation of shear wave dispersion using anharmonic MR elastography. Proc 14th Annual Meeting ISMRM. Seattle; 2006: 329
- Klatt D, Hamhaber U, Braun J, Taupitz M, Sack I. Beobachtung nichtlinearer Wellenausbreitung mittels MR Elastographie. Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 2005; 177: 863-87
- Klatt D, Rump J, Hamhaber U, Papazoglou S, Braun J, Sack I. Non-linear elastic tissue characterization using MR elastography. Proc 8th Korea-Germany Joint Workshop on Advanced Medical Image Processing. Berlin; 2005: 198-203
- Klatt D, Rump J, Hamhaber U, Papazoglou S, Plewes DB, Braun J, Sack I. Non-linear elastic tissue characterization using MR elastography: Preliminary results. Proc 13th Annual Meeting ISMRM. Miami; 2005: 2557

Der Verfasser dieser Arbeit war an folgenden Veröffentlichungen als Koautor beteiligt:

- Würfel J, Paul F, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Papazoglou S, Martus P, Braun J, Sack I. MR-Elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. Neuroimage 2010; 49: 2520-2525
- Sack I, Beierbach B, Wuerfel J, Klatt D, Hamhaber U, Papazoglou S, Martus P, Braun J. The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. Neuroimage 2009; 46: 652-657
- Asbach P, Klatt D, Hamhaber U, Braun J, Somasundaram R, Hamm B, Sack I. Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. Magn Reson Med 2008; 60: 373-379

- Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR in biomedicine* 2008; 21: 265-271
- Hamhaber U, Sack I, Papazoglou S, Rump J, Klatt D, Braun J. Three-dimensional analysis of shear wave propagation observed by in vivo magnetic resonance elastography of the brain. *Acta Biomater* 2007; 3: 127-137
- Rump J, Klatt D, Braun J, Warmuth C, Sack I. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. *Magn Reson Med* 2007; 57: 388-395

Anhang: Fourier-Transformation

An dieser Stelle werden die Definition und einige Theoreme der Fourier-Transformation angegeben [85]. Eine Funktion $x(t)$, die in einem endlichen Intervall höchstens endlich viele Extrema und Diskontinuitäten besitzt und dessen Integral

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |x(t)| dt$$

konvergiert, kann als Fourier-Integral mit der Fourier-Transformierten $X(\omega)$ dargestellt werden.

$$X(\omega) = FT\{x(t)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \exp(-i\omega t) dt \quad (\text{A-1})$$

$$x(t) = IFT\{X(\omega)\} = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} X(\omega) \exp(i\omega t) d\omega \quad (\text{A-2})$$

ω und i symbolisieren die Kreisfrequenz bzw. die imaginäre Einheit.

Additionstheorem

Eine Addition im Zeitbereich entspricht im Frequenzbereich einer Addition.

$$x(t) + y(t) \Leftrightarrow X(\omega) + Y(\omega) \quad (\text{A-3})$$

Faltungstheorem

Eine Faltung im Zeitbereich entspricht im Frequenzbereich einem Produkt.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x(t)y(\tau - t) dt \Leftrightarrow X(\omega)Y(\omega) \quad (\text{A-4})$$

Ableitungstheorem

Die Ableitung einer Funktion im Zeitbereich entspricht im Frequenzbereich einem Produkt des Faktors $i\omega$ mit der Fourier-Transformierten der Funktion.

$$\frac{d}{dt} x(t) \Leftrightarrow i\omega X(\omega) \quad (\text{A-5})$$

2D-Fourier-Transformation

Unter der Voraussetzung, dass das Integral einer Funktion $g(x,y)$ der reellen Variablen x und y

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} |g(x,y)| dx dy$$

gegen einen endlichen Wert konvergiert, existiert die 2D-Fourier-Transformierte.

$$G(k_x, k_y) = FT\{g(x,y)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} g(x,y) \exp(-i2\pi[k_x x + k_y y]) dx dy \quad (A-6)$$

Die inverse 2D-Fourier-Transformierte wird wie folgt dargestellt:

$$g(x,y) = IFT\{G(k_x, k_y)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} G(k_x, k_y) \exp[i2\pi(k_x x + k_y y)] dk_x dk_y \quad (A-7)$$

Fourier-Transformation diskreter Funktionen

Eine diskrete Funktion $x(t)$ mit N äquidistanten Stützstellen $j\Delta t, j \in \{0, 1, 2, \dots, N-1\}$, ist als Folge x_j darstellbar. Es existiert eine diskrete Fourier-Transformierte dieser Folge und ihr inverses Analogon.

$$\begin{aligned} X_n &= DFT\{x_j\} = \Delta t \sum_{j=0}^{N-1} x_j \exp\left(-i2\pi \frac{nj}{N}\right) \\ x_j &= IDFT\{X_n\} = \frac{1}{N\Delta t} \sum_{n=0}^{N-1} X_n \exp\left(i2\pi \frac{nj}{N}\right) \end{aligned} \quad (A-8)$$

X_n bezeichnet die diskreten Spektralwerte der Frequenzen f_n .

$$\begin{aligned} f_n &= n\Delta f, \quad \Delta f = \frac{1}{N\Delta t} \\ n &\in \{0, 1, \dots, N-1\} \end{aligned} \quad (A-9)$$

In $x(t)$ dürfen keine harmonischen Anteile einer Frequenz größer als die Nyquist-Frequenz f_{Ny} enthalten sein:

$$f_{\max} < f_{Ny} = \frac{1}{2\Delta t}. \quad (A-10)$$

Entsprechend ist die diskrete Fourier-Transformierte und ihr inverses Analogon einer zweidimensionalen Folge g_{jl} mit den Stützstellen $j\Delta x, j \in \{0, 1, \dots, N-1\}$, und $l\Delta y, l \in \{0, 1, \dots, Q-1\}$, wie folgt darstellbar:

$$\begin{aligned} G_{nq} &= DFT\{g_{jl}\} = \Delta x \Delta y \sum_{j=0}^{N-1} \sum_{l=0}^{Q-1} g_{jl} \exp\left(-i2\pi\left(\frac{nj}{N} + \frac{ql}{Q}\right)\right) \\ g_{jl} &= IDFT\{G_{nq}\} = \frac{1}{NQ\Delta x \Delta y} \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{q=0}^{Q-1} G_{nq} \exp\left(i2\pi\left(\frac{nj}{N} + \frac{ql}{Q}\right)\right) \end{aligned} \quad (A-11)$$

G_{nq} ist der Spektralwert des Wellenzahlvektors $(n\Delta k_x, q\Delta k_y)$.

$$\begin{aligned} G_{nq} &= G(k_x, k_y) = G(n\Delta k_x, q\Delta k_y), & \Delta k_x &= \frac{1}{N\Delta x}, & \Delta k_y &= \frac{1}{Q\Delta y} \\ n &\in \{0, 1, \dots, N-1\}; & (k_x)_{\max} &< \frac{1}{2\Delta x}, & (k_y)_{\max} &< \frac{1}{2\Delta y} \\ q &\in \{0, 1, \dots, Q-1\}; \end{aligned} \quad (A-12)$$

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Dieter Klatt, dass ich keine anderen als die genannten Quellen zum Erstellen dieser Arbeit verwendet habe und die vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe.

Berlin, 20.08.2009

Dieter Klatt